Biología Celular y del Desarrollo

APO 11

Introducción a la Biología del Desarrollo. Etapas, procesos y mecanismos celulares en el desarrollo ontogénico

Desde los inicios de la humanidad, las preguntas relacionadas con la formación de nuevos seres fueron siempre uno de los más grandes interrogantes. Durante siglos se estudiaron las características de muchos seres vivos en las etapas prenatales (embriología descriptiva) y, como consecuencia, surgieron, especialmente a partir del siglo XVII, hipótesis sobre los mecanismos que permiten la transformación de una única célula en un organismo pluricelular complejo. Posteriormente, surgió una embriología comparada que, como su nombre indica, analiza comparativamente el desarrollo prenatal de distintos animales. Durante el siglo XX los datos generados por la embriología experimental, nacida en la segunda mitad del siglo XIX, sumados a los conceptos aportados durante siglos por la embriología descriptiva y comparada permitieron conocer con profundidad diversos aspectos de los procesos que ocurren en el desarrollo. El crecimiento explosivo de la biología molecular, a partir del descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, generó las bases teóricas para llegar a la actual biología del desarrollo, ciencia que, a partir de los procesos que ocurren a nivel celular y molecular, explica cómo se despliega el programa del desarrollo en una célula pluripotencial: la cigota. Esta actividad presencial obligatoria establecerá los aspectos básicos de la biología del desarrollo para, en la próxima clase, introducirnos en el conocimiento sobre el desarrollo temprano de aves y mamíferos.

Contenidos

- Breve referencia histórica. Estado actual del conocimiento: de la embriología a la biología del desarrollo.
- La reproducción como una de las propiedades de los seres vivos. Reproducción sexual y asexual, ejemplos.
- Ontogenia y desarrollo ontogénico: concepto. Diferencia entre desarrollo y crecimiento.
- Etapas del desarrollo ontogénico. Gametogénesis, fecundación, segmentación, gastrulación, neurulación (organogénesis temprana), organogénesis, histogénesis y crecimiento y desarrollo postnatal. Características generales de cada una de ellas.
- Gametogénesis: diferenciación, determinación y migración de las células germinales primordiales. Procesos que ocurren en la gametogénesis de hembras y machos: proliferación por mitosis y meiosis, y diferenciación. Meiosis: características diferenciales con la mitosis, recombinación genética, segregación cromosómica y formación de células haploides. Ovogénesis en los animales domésticos: células germinales primordiales, ovogonias, ovocito primario (detención en profase I), ovocito secundario (detención en metafase II), óvulo. Ovulación (ovocitación), diferencias entre distintos mamíferos domésticos. Espermatogénesis en los animales domésticos: células germinales primordiales, espermatogonias, espermatocito primario, espermatocito secundario, espermátide y espermatozoides. Espermatocitogénesis, espermiogénesis y espermiación. Características generales de las gametas masculinas y femeninas en los animales domésticos.
- Fecundación en los mamíferos. Etapas previas al encuentro de las gametas: maduración y transporte de los espermatozoides, capacitación. Zona pelúcida: composición y función en la fecundación. Reacción del acrosoma. Bloqueos de la polispermia: rápido (despolarización) y lento (reacción de zona). Activación del ovocito: reacción cortical y de zona, finalización de la meiosis. Consecuencias biológicas de la fecundación. La cigota: el vitelo, vitelogénesis, tipos de cigota en distintos grupos de animales.
- Segmentación. Concepto de mórula y blástula. Influencia del vitelo en el tipo de segmentación. Tipos de segmentación.
- Cambios principales que ocurren durante la gastrulación y la neurulación.
- Procesos en el desarrollo: diferenciación celular, morfogénesis y crecimiento.
- Mecanismos del desarrollo: inducción, proliferación celular, movimientos celulares, reconocimiento y adhesión, transición epitelio-mesenquimática y muerte celular; bases celulares y moleculares, caracterización y ejemplos de cada uno.
- Células madre, totipotenciales, pluripotenciales y diferenciadas.

Objetivos

- Caracterizar el campo de estudio de la biología del desarrollo.
- Reconocer las características generales de las distintas etapas del desarrollo.
- Analizar comparativamente la gametogénesis en hembras y machos y relacionarla con la meiosis.
- Interpretar la fecundación en los mamíferos resaltando sus consecuencias biológicas.
- Explicar los procesos y mecanismos involucrados en el desarrollo a partir de los conocimientos adquiridos sobre biología celular.
- Definir y ejemplificar los conceptos célula madre, célula totipotencial, pluripotencial y diferenciada.

A-Introducción
B-Gametogénesis
C-Etapas del desarrollo ontogénico
- Fecundación
- Segmentación
- Gastrulación
- Neurulación u organogénesis temprana
- Organogénesis
- Histogénesis
- Desarrollo y crecimiento posnatal

D-Procesos que intervienen en el desarrollo ontogénico
- Diferenciación celular
- Morfogénesis
- Crecimiento

E-Mecanismos que intervienen en el desarrollo ontogénico
- Inducción
- Proliferación celular
- Movimientos celulares
- Reconocimiento y adhesión celular
- Transición epitelio-mesenquimática
- Muerte celular

A-Introducción

El **desarrollo ontogénico** de un animal comprende todas las etapas y procesos que ocurren a partir del estadio de cigota hasta su senescencia[1]. Este desarrollo se manifiesta con cambios morfológicos, funcionales y moleculares en el organismo *durante toda la vida*. La **ontogenia**, entonces, es la historia biológica de un individuo, a diferencia de la **filogenia** que es la historia de la vida en el planeta.

La **biología del desarrollo** es la ciencia que estudia los **procesos** que ocurren en la ontogenia, los **mecanismos** mediante los que estos procesos se llevan a cabo y las **etapas** que sigue ese desarrollo. Esta ciencia no solamente se ocupa del desarrollo prenatal, sino también estudia aspectos del posnatal, como la culminación de la formación de algunos órganos, su regeneración, la metamorfosis (en las especies en que

[1] La senescencia es el proceso de envejecimiento que experimentan los seres vivos, caracterizado por el deterioro gradual de las funciones celulares con el paso del tiempo.

ocurre) y el envejecimiento. La biología del desarrollo, surgida en las últimas décadas del siglo XX, combina los conocimientos de la **embriología tradicional**, que analizó el desarrollo desde una visión predominantemente morfológica, con la **genética del desarrollo**, que incorporó elementos de la biología celular y la genética molecular al estudio de la ontogenia.

Reproducción

Para iniciar el estudio del desarrollo es importante conocer algunos aspectos sobre la **reproducción**, que es una de las características destacables de los seres vivos. La posibilidad de generar descendencia semejante a los progenitores ha permitido que la vida se perpetuara durante más de 3.500 millones de años. La reproducción puede ser **sexual** o **asexual**.

La **reproducción sexual** requiere de células especializadas denominadas **gametas** que, en la mayoría de los casos, se unen y forman una nueva célula: la **cigota,** a partir de la cual se desarrolla el nuevo individuo. Las gametas son producidas por órganos especializados denominados **gónadas** y en su formación interviene un proceso de división celular reduccional[2]: la *meiosis* (ver más adelante). En las especies denominadas **dioicas** existen individuos machos que tienen dos gónadas, los **testículos**, que producen las gametas masculinas (**espermatozoides**), e individuos hembras, que también tienen dos gónadas, los **ovarios**, que producen las gametas femeninas (**óvulos** u **ovocitos** según la especie). Ambas gametas son células **haploides** (tienen un cromosoma de cada par) y cuando se unen en la **fecundación** forman una cigota **diploide** (con dos cromosomas de cada par). A partir de esa cigota ocurre una serie de procesos que terminan con la formación de un organismo. Además de las gónadas, los sistemas reproductores de los animales incluyen órganos que transportan las gametas (como las trompas uterinas en las hembras y los conductos deferentes en los machos) y glándulas que facilitan el proceso reproductivo (como las glándulas uterinas en las hembras y la próstata en los machos).

Los mamíferos y las aves tienen reproducción sexual, denominada **biparental** porque interviene una hembra y un macho. En los mamíferos euterios (mamíferos placentados), como los mamíferos domésticos, el desarrollo es intrauterino y las crías nacen vivas (**organismos vivíparos**). La fecundación en este caso es interna, porque ocurre en el interior del sistema reproductor de la hembra, y la formación del embrión y su transformación en feto ocurren dentro del útero, un órgano especializado en esa función. Esto implica un diálogo molecular complejo entre la hembra gestante y el individuo en desarrollo. Las aves, en cambio, son **ovíparas**; en ellas la fecundación también es interna y el desarrollo ocurre dentro del huevo. Las primeras etapas ocurren dentro del cuerpo de la madre y mientras el huevo se va formando, se van agregando diferentes capas que rodean al embrión, como la albúmina y la cáscara del huevo. Luego de la postura del huevo, este es incubado a la temperatura adecuada (un rango particular para cada especie) y cuando el polluelo completa su desarrollo, eclosiona. En el caso de peces y anfibios lo más frecuente es que también sean ovíparos, pero con **fecundación externa**, ya que la hembra libera los ovocitos sin fecundar y el macho libera el semen sobre ellos. Sin embargo, existen peces y anfibios con fecundación interna y que son vivíparos. En reptiles la fecundación es siempre interna y existen especies ovíparas y vivíparas.

[2] En la meiosis las células progenitoras son diploides, mientras que las células hijas son haploides; se denomina división "reduccional" porque se reduce el número cromosómico.

La **reproducción sexual** incluye, además, dos modalidades especiales que no se encuentran en las especies domésticas: el hermafroditismo y la partenogénesis. En el **hermafroditismo** los organismos tienen ambas gónadas, masculinas y femeninas, y pueden formar los dos tipos de gametas. En general este tipo de reproducción no incluye la autofecundación, lo que permite mantener el incremento de la variabilidad genética que genera la reproducción sexual. El hermafroditismo es común en plantas y en algunos invertebrados como caracoles, aunque también existen especies de peces y anfibios hermafroditas. Sin embargo, en estos grupos de vertebrados, es más frecuente el hermafroditismo secuencial, en el que el individuo tiene testículos u ovarios en distintos momentos de su vida, esto ocurre, por ejemplo, en el pez payaso. La **partenogénesis** tiene características de reproducción sexual y asexual a la vez; los óvulos generan cigotas sin necesidad de fecundación (en algunos casos es necesario el contacto con la gameta masculina, pero esta no aporta material genético). Si bien no existe combinación de gametas como en la reproducción biparental, estas participan, ocurre meiosis durante su formación y, por lo tanto, hay recombinación génica (ver más adelante). Además de ocurrir en numerosos invertebrados, existen peces, anfibios y reptiles partenogénicos en los que no se ha constatado que existan machos. En algunas especies de reptiles la partenogénesis solo ocurre cuando la hembra no convive con machos durante mucho tiempo.

Por otro lado, la **reproducción asexual** no requiere de la formación de gametas. Las bacterias, por ejemplo, se reproducen por **fisión binaria** un tipo de reproducción asexual en la que el organismo aumenta su tamaño, duplica su material genético y luego se divide. Muchos protistas[3] unicelulares, como por ejemplo las amebas, se reproducen por **mitosis.** En algunos casos los protistas también se reproducen por **fisión múltiple**, proceso en el que el organismo se fragmenta luego de varios ciclos de replicación del ADN. Por último, en hongos, plantas y algunos invertebrados puede ocurrir la **gemación** en la que el nuevo individuo se forma como un brote de su progenitor, en este caso es frecuente que, además, la especie tenga formas de reproducción sexual. Con la reproducción asexual la descendencia es *genéticamente idéntica a su progenitor*; aunque existen algunas formas de transferencia de material genético entre individuos, como la transferencia horizontal[4] descripta en el material de estudio sobre células procariotas.

Biología del desarrollo

La **biología del desarrollo** actual intenta dar nuevas respuestas a viejas preguntas. No es difícil imaginar el asombro de los primeros humanos cuando se preguntaban: ¿cómo una semilla podía terminar originando una planta? ¿cómo podía nacer un pollo a partir de un huevo? y, especialmente, ¿cómo podía formarse dentro de una mujer un nuevo ser humano? Estas no son solamente viejas preguntas que se hizo la humanidad, sino que también están entre las primeras preguntas que se hace un niño o una niña al empezar a observar el mundo que los rodea y tomar conciencia de él. Cuando, a fines del siglo XVI, comenzó a surgir la ciencia moderna, el desarrollo se explicaba mediante dos modelos opuestos. El de la **preformación** proponía que los nuevos individuos estaban preformados en la gameta y crecían hasta el momento del nacimiento. El modelo alternativo, la **epigénesis**, proponía al desarrollo como un proceso

[3] Los protistas pertenecen al dominio Eukarya, están formados por células eucariotas.
[4] La trasferencia horizontal consiste en la transferencia de genes de una bacteria a otra de la misma generación e incluso de diferentes especies, mediante distintos mecanismos, como por ejemplo la conjugación bacteriana.

secuencial[5] y mecánico. En esa época surgió la **embriología**, ciencia que estudia el desarrollo prenatal de los animales. Desde fines del siglo XIX la embriología tomó un carácter experimental que continuó durante el siglo XX. En 1962, John Gurdon realizó un experimento en el que transfirió el núcleo de una célula epitelial de rana a un óvulo enucleado de otra rana. El resultado fue la generación de un renacuajo idéntico a la rana donante nuclear (fig. 1). Este experimento, base de la técnica de clonación animal, permitió corroborar que todas las células de un individuo (o casi todas) tienen los mismos genes.

***Figura 1**. Experimento de Gurdon.*

El experimento de Gurdon, que se realizó unos diez años después de la difusión del modelo denominado "de Watson y Crick" para explicar la estructura de la molécula de ADN, constituyó el surgimiento de la **biología molecular** y especialmente de la **genética molecular**. El avance del conocimiento de los genes a nivel molecular, resultado del crecimiento tecnológico aplicado a la biología molecular, permitió establecer el rol que los genes individuales desempeñan en el desarrollo. Desde la década de 1980, en el campo de la genética del desarrollo se han investigado e identificado los genes que regulan y dirigen el desarrollo temprano, especialmente a partir de la utilización de modelos animales, tanto invertebrados, como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*, como vertebrados, entre ellos el pez cebra, el pollo y el ratón. Estos estudios tuvieron resultados sorprendentes, entre ellos el descubrimiento de la alta homología[6] existente entre los genes que regulan el desarrollo en animales muy distintos.

[5] En definitiva, el desarrollo sí es secuencial, como se verá en el apartado etapas del desarrollo.

[6] Se denomina homología a la relación de correspondencia que existe entre una estructura, órgano, gen o proceso en dos individuos diferentes, que tiene el mismo origen en términos evolutivos, aunque puede tener distinta función. Por ejemplo, el gen Pax 6 regula el desarrollo del ojo en el ratón y es homólogo al gen *eyeless*, fundamental para el desarrollo del ojo en la mosca de la fruta.

B-Gametogénesis

La formación de las gametas se denomina **gametogénesis**; consiste en una secuencia compleja y regulada de migración celular, *divisiones mitóticas*, una *división meiótica* y *diferenciación celular*[7]. Si el desarrollo ontogénico se define como las etapas y los procesos que ocurren desde la fecundación hasta la vida posnatal, incluyendo al envejecimiento, la formación de gametas no se considera una etapa del desarrollo, ya que ocurre antes de la fecundación en los organismos progenitores.

La gametogénesis comienza durante la etapa prenatal de la ontogenia, cuando las **células germinales primordiales (CGP)**, que tienen un origen extragonadal, llegan a las gónadas en formación. Estas células se originan en el **epiblasto** (la capa del embrión en la que se forman todas las células que forman al organismo posnatal), de allí migran hacia el **saco vitelino** (un anexo embrionario) y, por último, llegan a la **cresta gonadal** que es el primordio[8] de la gónada, aún idéntica en ambos sexos. Allí, las CGP proliferan y pasan a denominarse **gonocitos** que son las células que se diferenciarán a **ovogonias** o a **espermatogonias**, según se encuentren en el ovario o testículo, respectivamente. Estas últimas tienen la capacidad de dividirse mediante **mitosis**.

Las ovogonias luego **se diferencian** a **ovocitos primarios**, mientras que las espermatogonias lo hacen a **espermatocitos primarios**. Ambos tipos celulares son los que inician la **división meiótica**. Antes de continuar con la gametogénesis en hembras (**ovogénesis**) y en machos (**espermatogénesis**) es importante destacar algunas particularidades de este tipo de división. La meiosis es un tipo especial de división celular que forma parte de la gametogénesis y ocurre solo en células de la línea germinal, es decir, en células formadoras de gametas. Consiste en dos divisiones celulares (**meiosis I** y **meiosis II**)[9], con una breve interfase entre ellas en la que no hay fase S, en otras palabras, no hay replicación del ADN. Al igual que la mitosis, cada división meiótica consta de cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase (fig. 2). Las células hijas resultantes de la meiosis son genéticamente diferentes a las células progenitoras (ovocitos y espermatocitos primarios). Esto se debe a la **recombinación genética** (*crossing-over*) que ocurre durante la profase de la primera división y a la **migración de los cromosomas al azar** en ambas anafases, eventos responsables de la variabilidad genética en los organismos que se reproducen sexualmente. Además, en la meiosis I ocurre la **reducción del número cromosómico** (de células diploides se originan células haploides). Esto último permite que al momento de la fecundación se restituya el número cromosómico diploide de la especie.

La **profase de la primera división meiótica** (profase I) es la etapa más extensa de la meiosis. A su vez, se divide en las siguientes etapas: leptotene, cigotene, paquitene, diplotene y diacinesis. Los cromosomas en el *leptotene* parecen simples, aunque contienen dos cromátides estrechamente yuxtapuestas y se hallan unidos a la envoltura nuclear. Durante el *cigotene* los cromosomas homólogos (el materno y el paterno del mismo par) se unen mediante el complejo sinaptonémico, un complejo proteico, en un proceso denominado **sinapsis**. Cuando esta unión se completa se inicia el *paquitene*, etapa en la que

[7] La diferenciación celular es un proceso del desarrollo que consiste en el conjunto de cambios que llevan a una célula a adquirir estructuras y funciones específicas y, por lo tanto, a convertirse en un tipo celular especializado.
[8] El primordio es el esbozo de un órgano que está comenzando a formarse.
[9] Durante la interfase previa a la meiosis la célula progenitora replica su ADN (en la fase S).

ocurre el intercambio de segmentos entre las cromátides no hermanas de los cromosomas homólogos (**entrecruzamiento** o *crossing over*). Este entrecruzamiento está mediado por los nódulos de recombinación, grandes complejos proteicos que contienen numerosas enzimas. Durante el *diplotene* se desensambla el complejo sinaptonémico y aunque los cromosomas se separan, permanecen unidos por las zonas donde ocurrió el entrecruzamiento, denominadas **quiasmas**. En la *diacinesis* los cromosomas se separan de la envoltura nuclear y pueden visualizarse sus dos cromátides. En la **metafase I** los cromosomas homólogos se mantienen unidos por los quiasmas, se alinean en el ecuador celular y se unen a los microtúbulos del huso. En la **anafase I**, cada cromosoma homólogo de cada par migra hacia un polo celular (fig. 2), es decir, se separan los cromosomas homólogos y cada célula hija recibe solo un cromosoma de cada par y, por lo tanto, es una célula haploide (n). Durante la **telofase I** se reconstruye la envoltura nuclear y la citocinesis divide a la célula en dos células hijas que contienen la mitad del número inicial de cromosomas (ver más adelante las particularidades que tiene esta división en la ovogénesis).

En la **segunda división meiótica** la célula que se divide es haploide y cada cromosoma está formado por dos cromátides. En la **anafase II** se separan las cromátides hermanas y en la **telofase II** y citocinesis se forman cuatro células hijas con número cromosómico haploide, cuyos cromosomas están formados por una sola cromátide, es decir, son cromosomas simples (fig. 2).

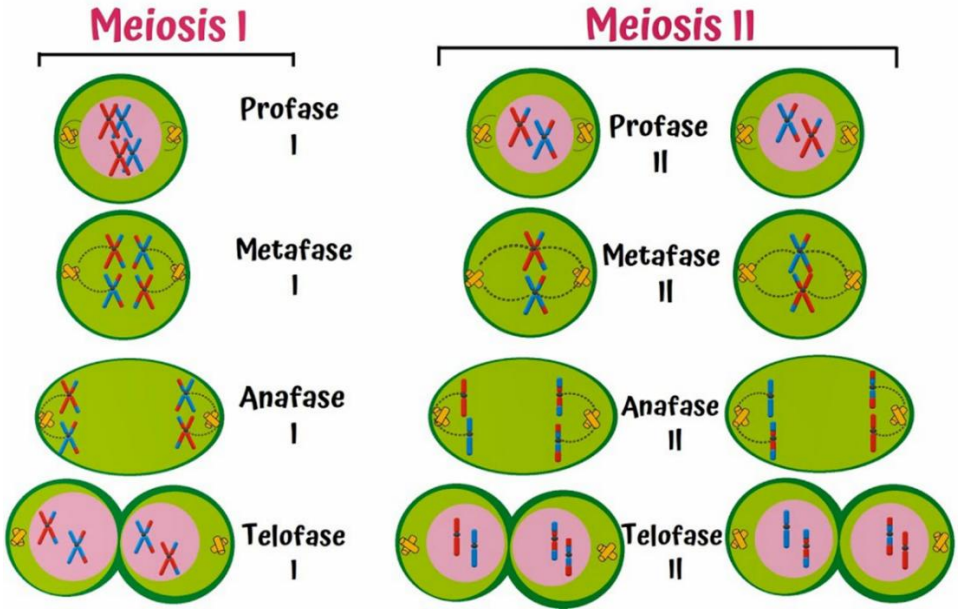


Figura 2. *Etapas de la meiosis.*

Ovogénesis

La ovogénesis (gametogénesis en la hembra) ocurre en los ovarios. Allí, cada **ovogonia** es rodeada por células epiteliales y en conjunto forman una estructura que se denomina **folículo ovárico**. En la mayoría de los mamíferos, durante el desarrollo prenatal, estas ovogonias (que son células diploides) se diferencian a **ovocitos primarios** (que también son células diploides). Los ovocitos primarios son células grandes que comienzan con la síntesis de sustancias nutricias e inician una división meiótica (fig. 3). Esta **primera división meiótica** se detiene en la profase desde el desarrollo prenatal o el inicio del posnatal, según la especie, hasta la pubertad (en la etapa de diplotene). Luego del nacimiento, en la mayoría de las especies

de mamíferos euterios, no se forman precursores de las gametas femeninas. A partir del primer ciclo sexual, en la pubertad, el estímulo hormonal determina que cíclicamente algunos folículos comiencen a crecer y los ovocitos primarios, que forman parte de ellos, prosigan su primera división meiótica. El resultado de la meiosis I es un **ovocito secundario** haploide (fig. 3) y un **primer cuerpo polar** también haploide, que contiene el mismo material nuclear que el ovocito, pero muy escaso citoplasma. A este tipo de división se la denomina asimétrica. Al finalizar la meiosis I, el ovocito secundario rápidamente inicia la **segunda división meiótica**, pero esta queda detenida en la metafase y solo se completa si ocurre la fecundación (fig. 3).

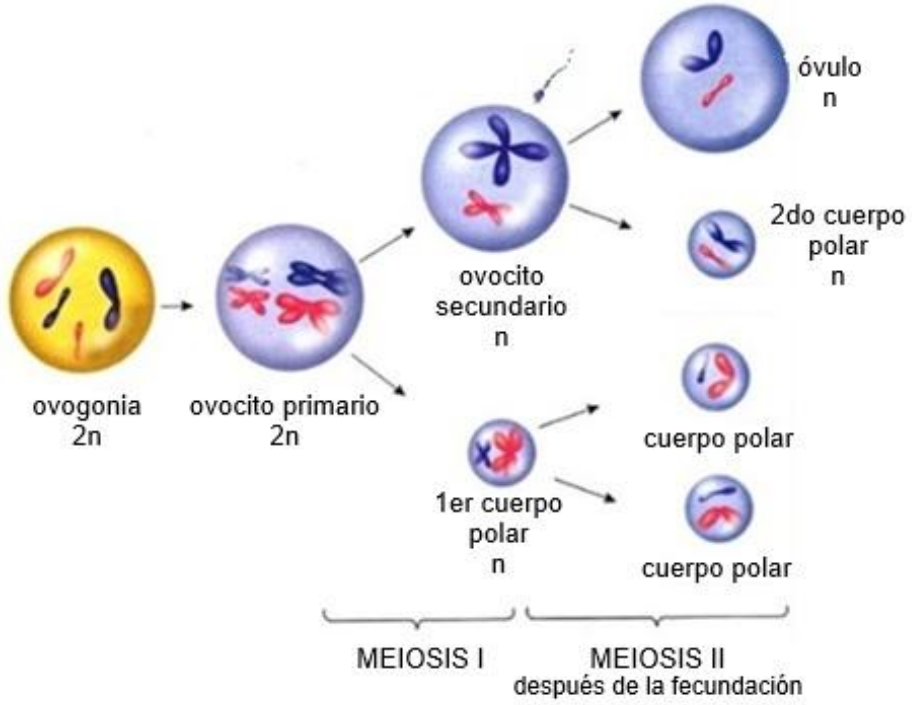


Figura 3. *Ovogénesis.*

Durante el crecimiento del folículo ovárico ocurren algunos hechos muy importantes, se forma una cubierta glicoproteica, la **zona pelúcida**, entre el ovocito y las epiteliales del folículo, que es fundamental para la etapa de fecundación. Además, las células epiteliales de los folículos se van diferenciando y secretan hormonas. Cuando los folículos están maduros se produce la **ovulación**. Lo que se libera del ovario es en realidad un ovocito secundario[10] rodeado de la zona pelúcida y una capa de células foliculares denominada **corona radiada** (fig. 4).

A diferencia de la mujer, que tiene un ciclo menstrual en el que una señal externa de la actividad cíclica es la menstruación, en los mamíferos domésticos el ciclo sexual se denomina estral porque está caracterizado por el **estro**, que es la fase de receptividad sexual. En esta fase existe una conducta característica (conducta estral) y es coincidente con el momento en que se está produciendo la ovulación o esta se aproxima. En estas especies no existe la menstruación.

[10] Con algunas excepciones, por ejemplo, la perra "ovula" ovocitos primarios detenidos en profase I.

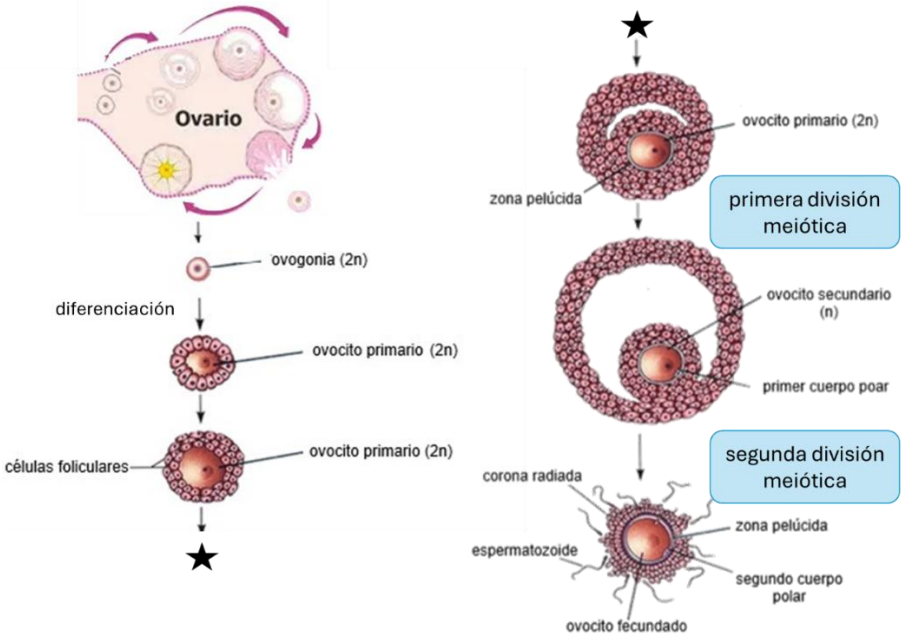


***Figura 4**. Ovogénesis y maduración de los folículos ováricos. Los estadios mostrados se encuentran dentro del ovario, excepto el esquema del ovocito fecundado (abajo a la derecha), que se localiza en la trompa uterina.*

Espermatogénesis

En los testículos existen unas estructuras largas y de recorrido tortuoso denominadas **túbulos seminíferos** (fig. 5); entre ellos se encuentra tejido conectivo (**tejido intersticial**) que contiene un tipo de células especiales de función endocrina, las **células de Leydig**.

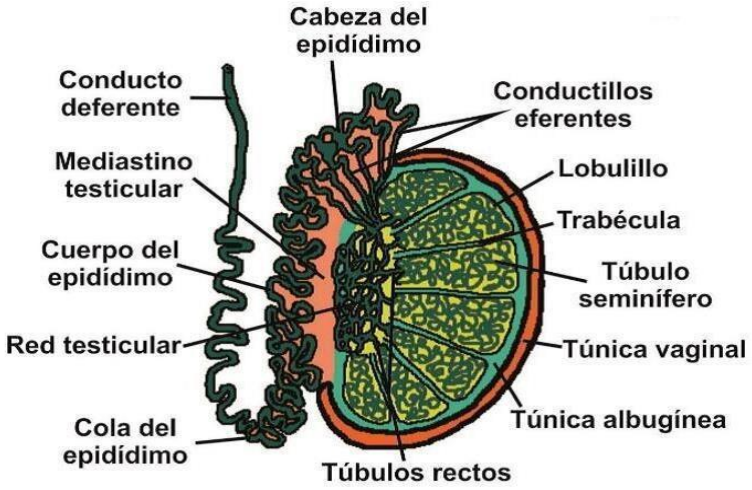
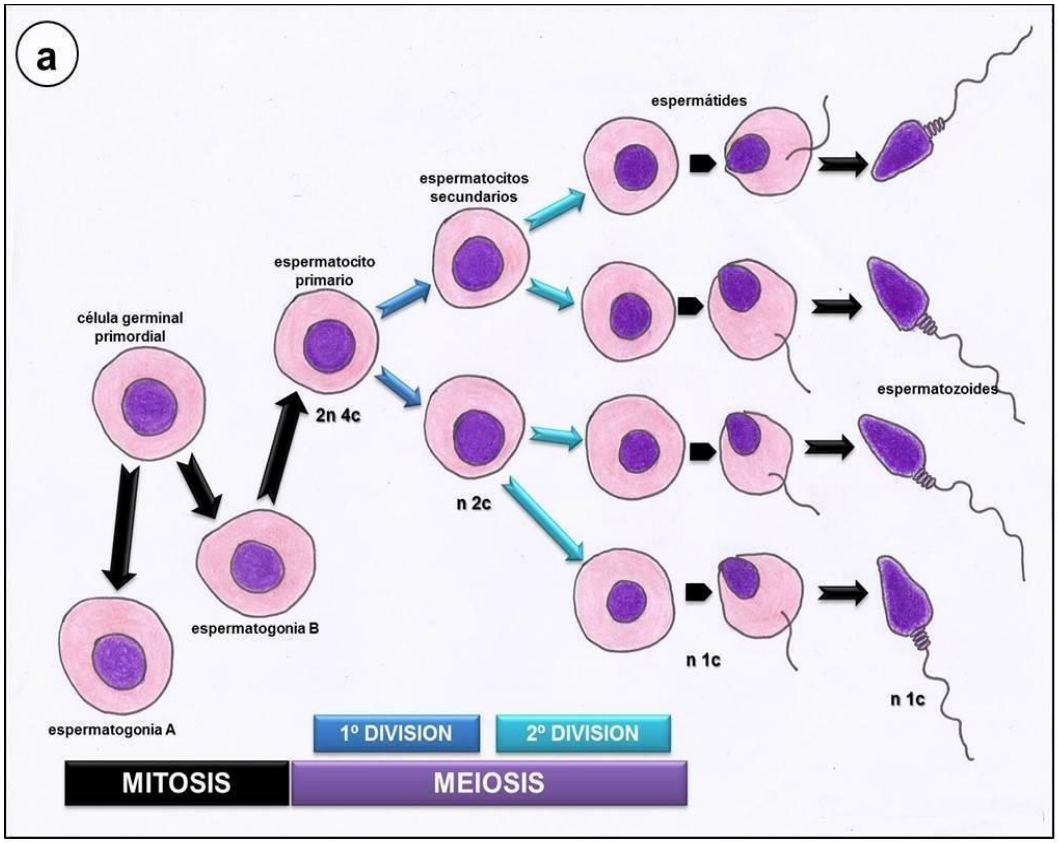


***Figura 5.** Esquema de un testículo y las vías espermáticas hasta el conducto deferente. Tomado de Barbeito y Diessler 2022. Introducción a la histología veterinaria. EDULP. Autora: Dra. Silvia E. Plaul.*

Una de las funciones de los túbulos seminíferos es la producción de espermatozoides, proceso que se denomina **espermatogénesis** y comprende la espermatocitogénesis y la espermiogénesis. Los túbulos seminíferos poseen diferentes estratos de células que constituyen la **hilera seminal** (fig, 6B). En estos estratos desde la base, donde existen células madre, hasta la luz, estas células realizan procesos de proliferación mitótica y meiótica, y diferenciación, hasta convertirse en una célula haploide muy particular: el **espermatozoide**.

Las divisiones celulares que ocurren durante la espermatogénesis constituyen la denominada **espermatocitogénesis**, ya que dan como resultado espermatocitos. Las células más cercanas a la lámina basal son células troncales[11], las **espermatogonias A**, que originan otras espermatogonias A y **espermatogonias B** (pueden existir según la especie otros tipos de espermatogonias) que por medio de **mitosis** y **diferenciación** originan **espermatocitos primarios**. Recordemos que tanto las espermatogonias como los espermatocitos primarios son células *diploides*. Estos últimos realizan la **primera división meiótica** que dura semanas y originan a los **espermatocitos secundarios** que, tras concluir la segunda división meiótica, originan a las **espermátides**. Tanto los espermatocitos secundarios como las espermátides son células *haploides*, pero en el caso de los espermatocitos secundarios cada cromosoma presenta dos cromátides hermanas (n 2C en la figura 6A), mientras que en las espermátides los cromosomas son simples, es decir, están formados por una sola cromátide (n 1C en la figura 6A).

El último paso de la espermatogénesis es la **espermiogénesis** en la que una célula haploide, la espermátide, se transforma mediante **diferenciación celular** en un **espermatozoide**, que será liberado hacia la luz del túbulo seminífero (fig. 6). Durante la espermatogénesis y hasta su liberación, todas las células con un origen común están unidas por puentes citoplasmáticos. Durante todo este proceso las células de la hilera seminal son sostenidas, nutridas y reguladas por las **células de Sertoli**, que liberarán a los espermatozoides a la luz del túbulo seminífero al fagocitar esos puentes citoplasmáticos (fig. 6B). Al ser liberados, los espermatozoides pasan del túbulo seminífero a un sistema de tubos intratesticulares, tubos rectos y red testicular (*rete testis*), y luego a los conductos eferentes que se introducen en otro órgano: el **epidídimo**, donde **maduran** (fig. 5).



[11] Se denominan células troncales, madre o *stem cells* son células no diferenciadas con la capacidad de realizar mitosis asimétricas originando, en cada división, una célula que comienza a diferenciarse y otra que permanece no diferenciada.

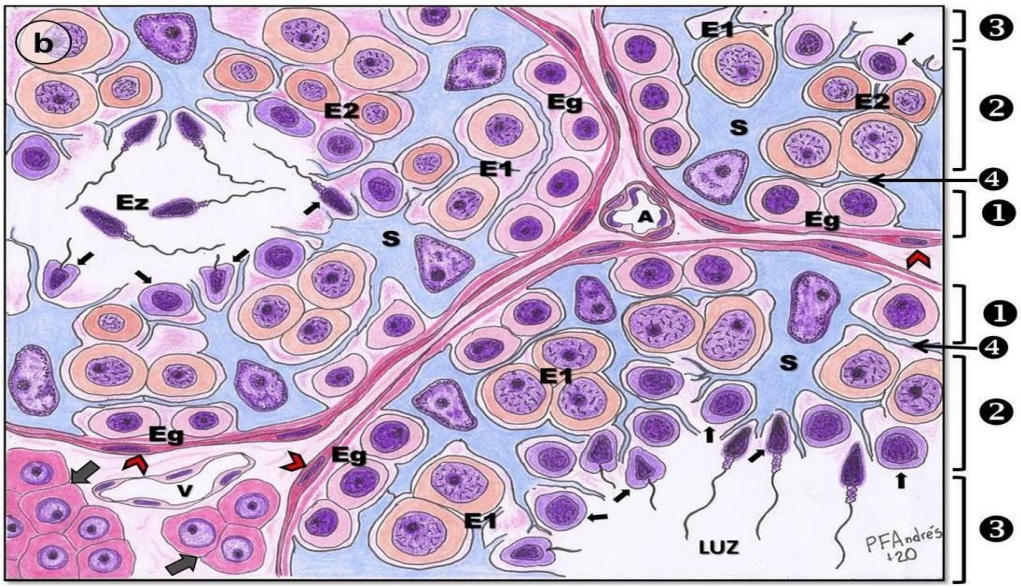


Figura 6: a. *Espermatogénesis. n: ploidía (números de cromosomas de cada par), c: cantidad de ADN (cantidad de cromátides por cromosoma).* ***b.*** *Esquema del epitelio seminífero. Eg: espermatogonias, E1: espermatocitos primarios, E2: espermatocitos secundarios, Ez: espermatozoide, S: células de Sertoli, flechas grandes: células de Leydig, flechas chicas: espermátides. Tomado de Barbeito y Diessler 2022. Introducción a la Histología Veterinaria, EDULP. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube (PFAL).*

Los espermatozoides son células muy particulares con características únicas. Poseen una cabeza, un cuello y una cola. En la cabeza contienen el núcleo muy condensado, porque el ADN no está unido a histonas, como en otras células, sino a las proteínas denominadas **protaminas**. En el extremo de la cabeza y en relación con el núcleo se encuentra una organela especial, derivada del complejo de Golgi, denominada **acrosoma**, que contiene enzimas hidrolíticas capaces de degradar distintas sustancias. En el cuello se ubica un par de centriolos y la cola contiene un **flagelo** central (formado por microtúbulos) y distintas estructuras proteicas que la fortalecen para sus movimientos. La porción inicial de la cola posee mitocondrias que forman una **vaina mitocondrial** con forma de hélice; estas mitocondrias generan el ATP que se consume durante los movimientos espermáticos (fig. 7).

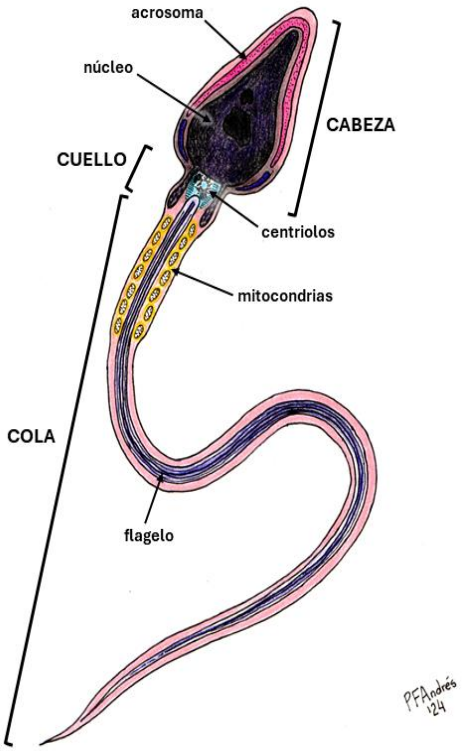


Figura 7. *Esquema basado en la observación con un microscopio electrónico de transmisión de un espermatozoide. Autor: PFAL.*

C-Etapas del desarrollo ontogénico

El desarrollo ontogénico incluye una serie de etapas secuenciales que ocurren ordenadamente (fig. 8); estas son: fecundación, segmentación, gastrulación, neurulación u organogénesis temprana, organogénesis, histogénesis, desarrollo y crecimiento posnatal. A continuación, se realiza una descripción de los aspectos fundamentales de esas etapas.

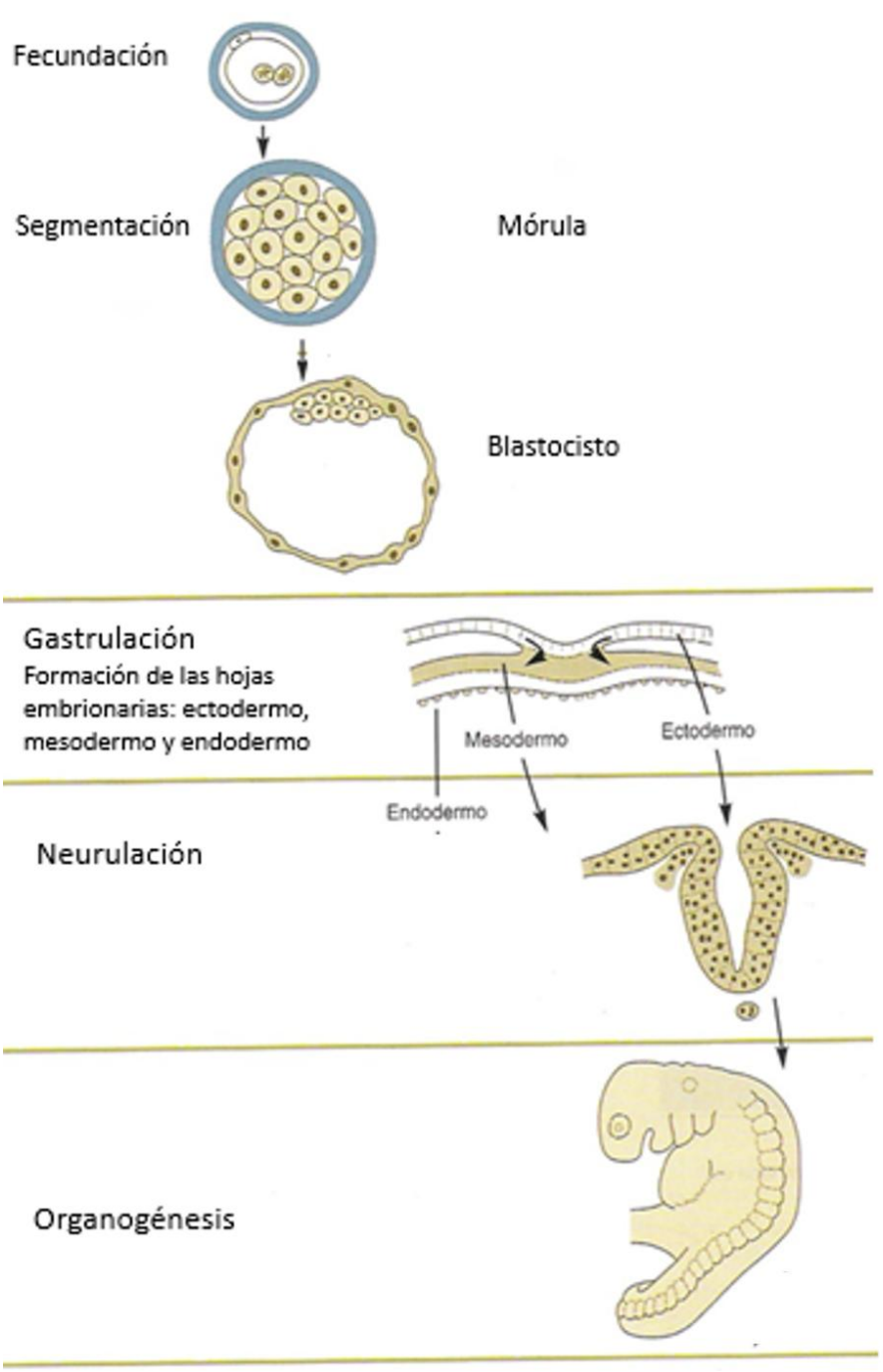


***Figura 8**. Etapas del desarrollo.*

Pasos previos a la fecundación

Previamente a la fecundación son necesarios dos procesos en los que se modifican los espermatozoides formados en los túbulos seminíferos del testículo: la **maduración** y la **capacitación**.

Maduración de los espermatozoides

La **maduración** ocurre en el **epidídimo**. Este órgano es un tubo largo, de hasta 70 metros de longitud real en el caballo, aunque está enrollado de forma tal que su longitud parece la del testículo (fig. 5). El epidídimo se divide en cabeza, cuerpo y cola. En la cabeza se reúnen los conductos eferentes provenientes del testículo y forman un tubo único, el cuerpo es el sitio donde ocurre la maduración espermática, y la cola se continúa con el conducto deferente, último órgano par, que desemboca en la uretra.

Para que ocurra la maduración, los espermatozoides deben permanecer en el epidídimo. Las células epiteliales de este órgano tienen una gran actividad tanto de absorción como de secreción de sustancias. Durante su permanencia en el epidídimo y como respuesta a secreciones de las células epiteliales, los espermatozoides modifican su motilidad y las características bioquímicas de sus membranas. Esto último es muy importante, porque se inactivan ciertos procesos para evitar que eventos que deberán ocurrir posteriormente en la trompa uterina se produzcan antes de tiempo. La membrana de los espermatozoides incorpora una serie de proteínas conocidas globalmente como **factores descapacitantes**, que previenen la fusión de los espermatozoides con las células epiteliales que tapizan las vías masculinas y el tracto reproductor femenino (como su nombre lo indica, estos factores les quitan momentáneamente la capacidad fecundante a los espermatozoides, hasta que lleguen al tracto reproductor de la hembra). Por otra parte, ocurre un **incremento del colesterol** en la membrana, lo que le otorga mayor estabilidad.

Los espermatozoides se encuentran en un medio líquido[12] mediante el que son transportados hacia el conducto deferente. En el trayecto se agregan a ese medio las secreciones de glándulas accesorias (como las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales), que contribuyen a la formación del semen. Por ejemplo, las vesículas seminales aportan, entre otros componentes, **fructosa**, que es el azúcar fundamental para el metabolismo de los espermatozoides (en las restantes células es la glucosa). Las secreciones de la próstata incluyen numerosas enzimas, citrato (que se incorpora al ciclo de Krebs espermático) y zinc, importante para el metabolismo espermático. Las glándulas bulbouretrales secretan mucinas responsables de la consistencia viscosa del semen. Además de ser importantes para la vida del espermatozoide, las secreciones de dichas glándulas contribuyen con el tránsito espermático en la hembra.

Eyaculación

El **semen,** constituido por los espermatozoides maduros y el líquido seminal, es depositado en el interior de la vagina durante la eyaculación (o en el útero, en algunas especies como en cerdos). El proceso de eyaculación tiene una regulación nerviosa compleja y consiste en la liberación del semen, que contiene millones de espermatozoides. En especies poliándricas, es decir, en las que más de un macho copula con la misma hembra en un ciclo reproductivo, la cantidad de espermatozoides es mayor por la competencia espermática. Los perros son un ejemplo de estas especies.

[12] Líquido producido por el testículo y el epidídimo.

Recorrido de los espermatozoides por el sistema reproductor de la hembra y capacitación

La ligera alcalinidad del semen protege a los espermatozoides que, de lo contrario, serían dañados por la acidez vaginal. Cuando los espermatozoides alcanzan el útero, las contracciones antiperistálticas (que van hacia el ovario) favorecen el movimiento hacia las trompas uterinas. Una vez en las trompas uterinas existe un periodo de almacenamiento en la porción más caudal del órgano, el istmo. Allí ocurre el proceso de **capacitación** que incluye a la **hiperactivación** en la que los espermatozoides modifican su motilidad, que hasta ese momento era suave y lineal y pasa a incluir, alternativamente, movimientos suaves y otros más fuertes y vigorosos, que favorecerán la penetración de la zona pelúcida que rodea al ovocito. Además, durante la capacitación el espermatozoide modifica nuevamente su membrana, pero de una manera inversa a lo que ocurre en la maduración: se retira el factor descapacitante y el espermatozoide está preparado para la fecundación. Posteriormente, los espermatozoides llegan a la ampolla, sitio donde se encuentra el ovocito. De los millones de espermatozoides del eyaculado, solamente unos doscientos o trescientos llegan a las cercanías del ovocito.

Características del ovocito ovulado

Como consecuencia de un pico hormonal en el estro (o cerca de este momento) se produce la ovulación con liberación de un **ovocito secundario.** Esta célula haploide, detenida en la metafase II, se libera rodeada de la zona pelúcida y de la corona radiada (fig. 9). La zona pelúcida, como ya se mencionó, es una capa glicoproteica, formada casi exclusivamente por moléculas de cuatro tipos distintos: ZP1, ZP2, ZP3 y ZP4. Entre la zona pelúcida y la membrana plasmática se encuentra el **espacio perivitelino**. La corona radiada es una capa de células epiteliales derivadas del epitelio folicular.

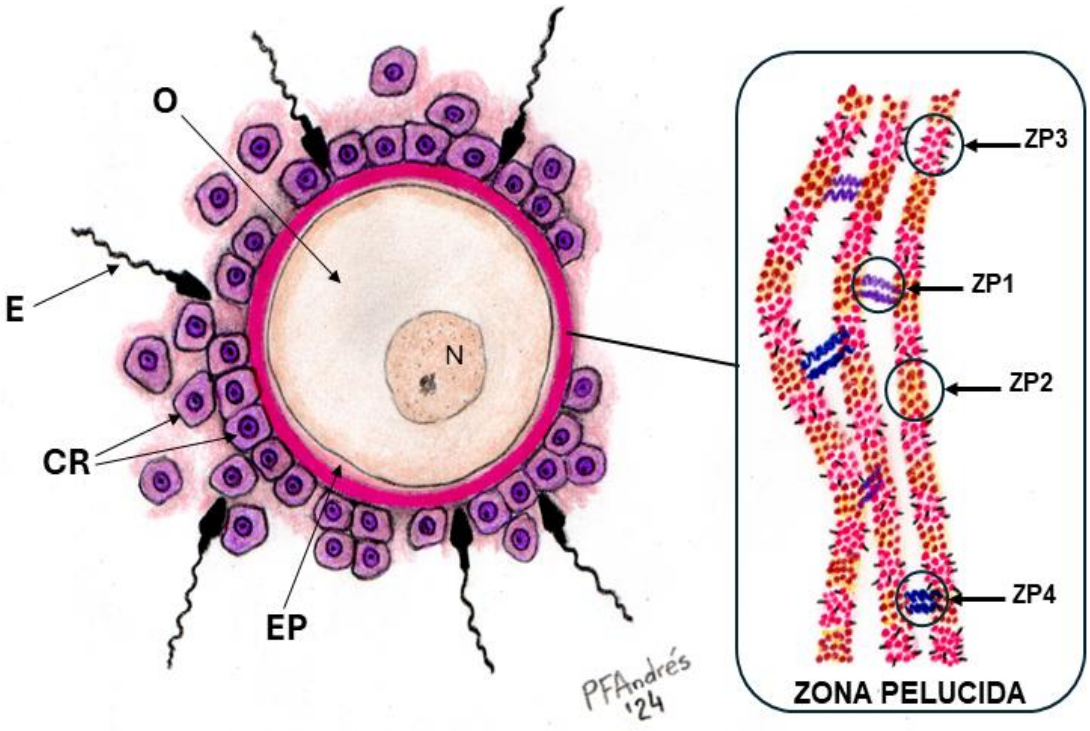


Figura 9. *Izquierda ovocito ovulado (O); CR: corona radiada; EP: espacio perivitelino; E: espermatozoide. Derecha se amplía la zona pelúcida desde la figura de la izquierda para señalar las proteínas que lo componen, Autor: PFAL.*

Cuando se produce la liberación del ovocito, esta se acompaña de la ruptura del folículo y el líquido contenido en el folículo, el **licor folicular**, también es liberado. En ese líquido existen sustancias como la hormona progesterona, que no solo participa en los cambios que ocurren en el ovocito, sino que también actúa sobre los espermatozoides, favoreciendo su hiperactivación, la reacción acrosomal (ver más adelante) y la quimiotaxis (movimientos dirigidos por la presencia de sustancias químicas). Mediante este último proceso se facilita la llegada de las gametas masculinas hasta el ovocito. También en el licor folicular y en los fluidos secretados por el oviducto se encuentran antioxidantes que protegen a las gametas.

Fecundación

La fecundación o fertilización es la primera etapa del desarrollo ontogénico y consiste en la unión de las gametas: el espermatozoide y, en la mayoría de los mamíferos, el ovocito secundario. Este proceso ocurre en el tercio craneal de la trompa uterina u oviducto, en la porción denominada **ampolla**. Cuando un espermatozoide se acerca a un ovocito se encuentra primero con la corona radiada, el espacio entre sus células tiene gran cantidad de ácido hialurónico; la enzima hialuronidasa, que existe tanto en el oviducto como en la membrana plasmática de los espermatozoides, facilita la separación de las células permitiendo el pasaje de los espermatozoides entre ellas (fig. 10). Cuando un espermatozoide alcanza la zona pelúcida, un receptor situado en la membrana que rodea su cabeza reconoce a la ZP3 de la zona pelúcida y se une a ella; esta unión específica genera cambios moleculares en el espermatozoide (iniciados por la entrada de Ca^{+2}) que culminan con la **reacción del acrosoma.** Esta última consiste en la fusión de la membrana plasmática del espermatozoide con la membrana externa del acrosoma y la consecuente liberación de las enzimas[13] que se encuentran en su interior. La zona pelúcida es degrada por una de estas enzimas, la **acrosina** (que se encontraba como proacrosina antes de su liberación). Debe destacarse que esta degradación se limita al punto de contacto del espermatozoide, el resto de la zona pelúcida persistirá durante los primeros estadios del desarrollo embrionario. Junto al movimiento generado durante la hiperactivación, la degradación de la zona pelúcida posibilita el ingreso del espermatozoide hasta tomar contacto con la membrana del ovocito. Rápidamente se produce la fusión entre las membranas de ambas células mediante receptores en la región postacrosomal del espermatozoide que reconocen a moléculas de la membrana del ovocito y, finalmente, la penetración del espermatozoide al interior del ovocito (fig. 10).

Previamente al ingreso del espermatozoide, cuando se produce la fusión de las membranas, ingresa Ca^{+2} al citoplasma ovocitario y esto genera una serie de cambios que en conjunto se denominan **activación del ovocito**. Uno de los procesos que ocurre con la activación es la **culminación de la segunda división meiótica**, que estaba detenida en metafase, y entonces se forman un segundo corpúsculo polar (que queda entre la membrana plasmática y la zona pelúcida) y un óvulo. El núcleo del óvulo se transforma en el **pronúcleo femenino**. La activación del ovocito también incluye las **reacciones cortical y de zona**. La primera es la liberación del contenido de los **gránulos corticales** que están ubicados en la periferia del citoplasma ovocitario (fig. 10). Estos gránulos contienen proteasas y oxidasas, entre otras enzimas, las que al ser liberadas generan cambios en la zona pelúcida. Estos cambios constituyen la mencionada reacción

[13] Estas enzimas son hidrolasas (degradan moléculas en presencia de agua) como lipasas, fosfatasas y proteasas.

de zona: la zona pelúcida modificada no puede unirse a nuevos espermatozoides y este proceso es conocido como **bloqueo lento de la polispermia.** En otras especies ocurre un bloqueo rápido por cambios iónicos, pero aparentemente no sería importante en especies con fecundación interna.

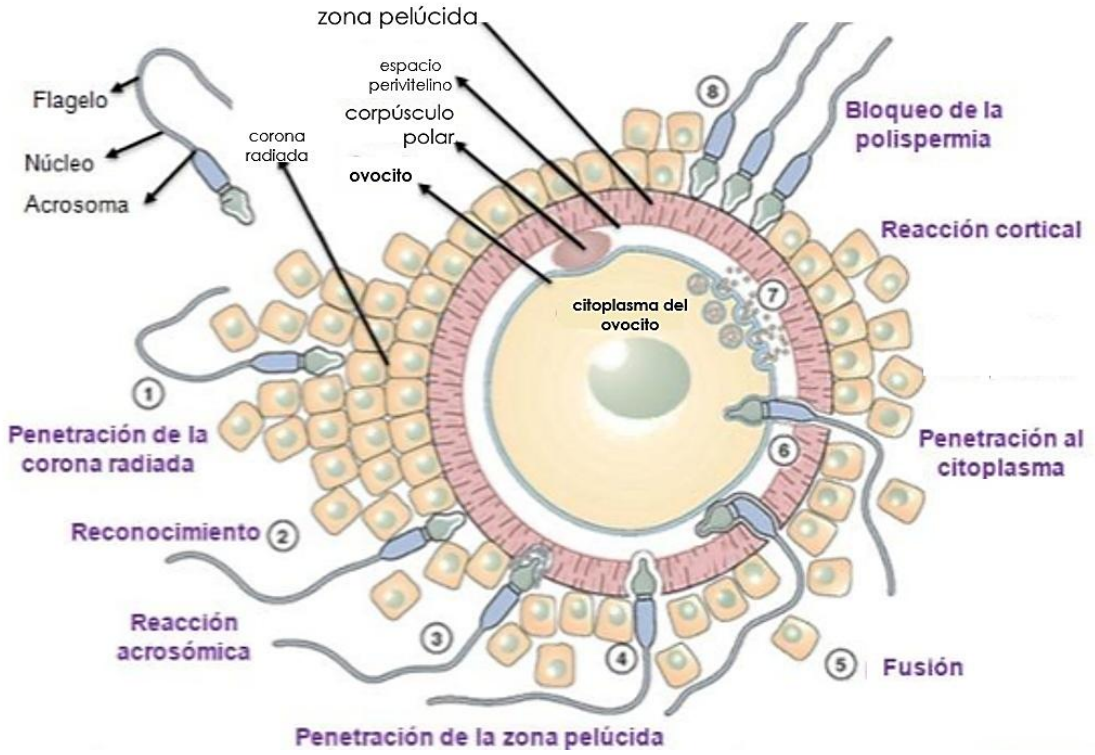


Figura 10. *Se esquematizan los pasos iniciales de la fecundación. 1. Penetración de la corona radiada. 2. Unión del espermatozoide a la zona pelúcida. 3. Exocitosis del acrosoma (reacción acrosómica). 4. Penetración de la zona pelúcida. 5.Unión del espermatozoide con receptores del ovocito y fusión de las membranas plasmáticas. 6. Penetración del espermatozoide al interior del ovocito. 7. Reacción cortical. 8. Reacción de zona y bloqueo de la poliespermia,*

El espermatozoide ingresa íntegro al ovocito, pero las mitocondrias se degradan prácticamente en su totalidad, lo que explica por qué el ADN mitocondrial sirve para estudios que permiten determinar linaje materno, ya que la casi totalidad de las mitocondrias derivan de la madre. El espermatozoide aporta la mitad del material genético y un par de centriolos a la formación de la cigota; el resto de los componentes provienen del ovocito.

El núcleo del espermatozoide pierde las protaminas que son reemplazadas por histonas producidas por el ovocito y se transforma en el **pronúcleo masculino.** Ambos pronúcleos duplican su ADN y comienzan con los cambios típicos de una profase mitótica, se pierden las membranas nucleares y se forma un huso mitótico. Los cromosomas de ambos pronúcleos se unen en el plano ecuatorial en el proceso de **singamia** o **cariogamia** (fig. 11). En ese momento se ha formado la célula denominada **cigota.** La fecundación ha concluido y sus **consecuencias** son: la formación de una célula diploide en la que **se ha reconstituido el número cromosómico diploide de la especie**, la formación de **una célula totipotencial de la que podrá originarse un individuo completo**, la determinación del **sexo cromosómico** (según si el espermatozoide fecundante porta un cromosoma sexual X o Y) y la **activación del programa de desarrollo**.

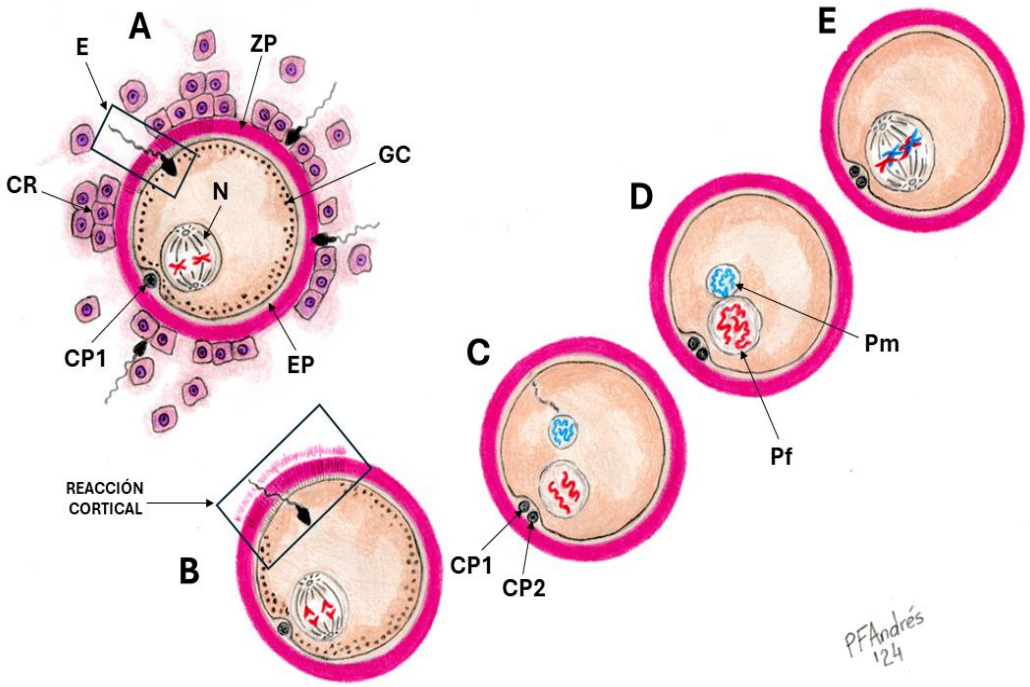


Figura 11. *Sucesos que ocurren luego de que el espermatozoide ingresa al ovocito. Desde A hasta E son imágenes secuenciales. E: espermatozoides; O: ovocito; CR: corona radiada; EP: espacio perivitelino; CR: corona radiada; ZP: zona pelúcida; GC: gránulos corticales; N: núcleo; CP1: primer corpúsculo polar; CP2: segundo corpúsculo polar; Pm: pronúcleo masculino; Pf: pronúcleo femenino. Autor: PFAL.*

La cigota

A partir de la fecundación se forma la cigota, también llamada célula huevo, que contiene gran cantidad de sustancias de reserva que constituyen el **vitelo**. El vitelo contiene agua, sales, lípidos (triglicéridos, colesterol, carotenos), carbohidratos (en especial glucógeno) y proteínas (la más importante en los vertebrados ovíparos es la vitelogenina).

La cigota, aproximadamente esférica, tiene dos polos: animal y vegetativo. Además, se describen en ella dos hemisferios con los mismos nombres. Hacia el hemisferio animal se encuentra el núcleo y gran cantidad de ARN y proteínas, mientras que hacia el hemisferio vegetativo se concentran las sustancias de reserva que constituyen el vitelo. La cigota de los mamíferos vivíparos es **oligolecítica** porque tiene poca cantidad de vitelo, el que es sintetizado durante la ovogénesis. En cambio, en las aves, la mayoría de los reptiles y de los peces, y en los mamíferos ovíparos, la cigota es **megalecítica** o **polilecítica** por poseer gran cantidad de vitelo, parte del cual es sintetizado en el hígado (vitelogénesis extraovárica) y transportado por la sangre hacia el ovario. En los mamíferos vivíparos, además, el vitelo se distribuye homogéneamente, por eso es una cigota **isolecítica**. En cambio, en los vertebrados con cigotas megalecíticas, como las aves que estudiamos en este curso, el citoplasma no vitelino se limita a la porción más cercana al polo animal y el resto contiene vitelo, a este tipo de cigota se la denomina **telolecítica fuerte**. En el caso de la mayoría de los anfibios la cigota tiene una mediana cantidad de vitelo y este se distribuye en mayor concentración hacia el polo vegetativo por eso es mesolecítica y telolecítica moderada.

En algunos grupos de animales la cigota puede estar rodeada por tres tipos de membranas. La membrana primaria es la membrana plasmática, similar a la de cualquier otra célula. La secundaria es la zona pelúcida, sintetizada en el propio folículo ovárico. Las membranas terciarias, que no se encuentran en

los mamíferos vivíparos, se producen en las vías reproductoras de la hembra y no en el ovario; como ejemplo se encuentran la albúmina (clara del huevo), las membranas testáceas y la cáscara del huevo de las aves.

Segmentación

En esta etapa, la cigota se divide mediante sucesivas mitosis en una gran cantidad de células que se denominan **blastómeras**. Las blastómeras, al menos en los primeros momentos de la segmentación, son idénticas entre sí y en los mamíferos mantienen la potencialidad[14] de generar un individuo completo. Durante la segmentación, las blastómeras limitan la síntesis de proteínas a las necesarias para la división celular y, por lo tanto, no ocurre un incremento de tamaño del embrión. Las divisiones celulares son continuas, en algunos anfibios al terminar el primer día posfecundación el embrión tiene alrededor de 5000 células y sin aumento del volumen total, en cambio se requieren aproximadamente 24 horas para que culmine la formación de dos células en el embrión bovino.

La citocinesis de las divisiones mitóticas puede ocurrir en planos que pasan por el ecuador de las blastómeras (ecuatoriales), paralelos al ecuador o perpendiculares a este (meridionales). En las especies con escasa o mediana cantidad de vitelo la segmentación es **holoblástica** o total, porque se producen divisiones en toda la cigota (fig. 12a-g). En el caso específico de los mamíferos vivíparos es **holoblástica igual** porque todas las blastómeras tienen un tamaño similar. En las cigotas megalecíticas solo se segmenta la zona que carece de vitelo[15], este tipo de segmentación es **meroblástica** o parcial**.** Como en aves esta zona sin vitelo tiene forma de disco se la denomina segmentación **meroblástica discoidea** (fig. 12h-i)**.**

En especies con segmentación holoblástica, como todos los mamíferos domésticos que estudiamos, en un primer estadio de esta etapa el embrión es macizo y se lo denomina **mórula**. En este estadio sus blastómeras, que son todas idénticas, en algunas especies sobresalen en su superficie (de allí el nombre de mórula por su similitud con la fruta conocida como mora). Posteriormente el embrión comienza a cavitarse y se forma en el interior una cavidad: el **blastocele**; en ese momento el embrión está en el estadio de blástula**.** La blástula también difiere en distintos grupos de animales: en mamíferos euterios se forma el **blastocisto** (fig. 12e-g)**.,** que se describirá en la APO siguiente y, en aves, una **discoblástula** que contiene una cavidad discoidea cerca del polo animal (fig. 12i).

[14] La potencialidad es la capacidad de las células de originar diferentes tipos celulares, con características morfológicas y funcionales diferentes a la célula original.

[15] El territorio segmentado es entonces una zona delgada que apoya sobre la gran masa de vitelo sin dividir. Incluso en algunas blastómeras, ocurre cariocinesis, pero no citocinesis y se continúan con esa masa de vitelo.

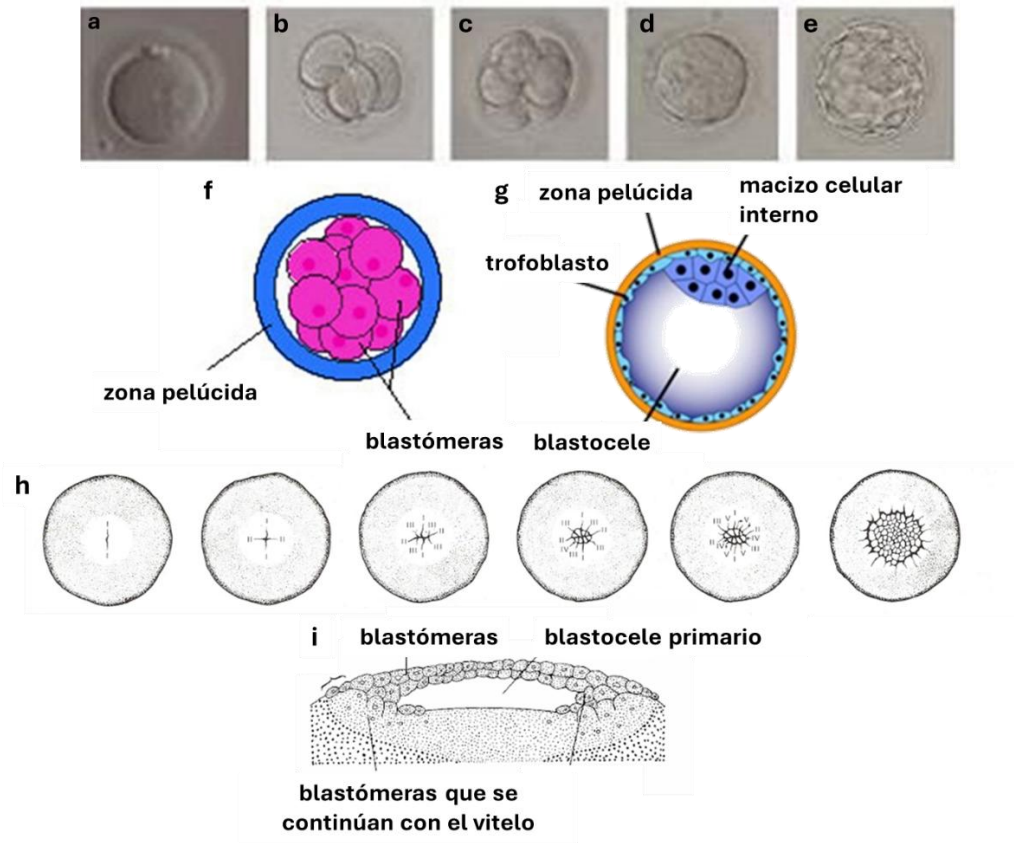


Figura 12. a-g: *Segmentación holoblástica en mamíferos. a. Microfotografía de una cigota. b-d. Mórulas en distintos estadios. e. Blastocisto. f. Esquema de una mórula. g. Esquema de un blastocisto.* ***h-i:*** *Segmentación meroblástica en aves. h. Planos de segmentación desde el polo animal. i. Esquema de un corte transversal de la discoblástula.*

Gastrulación

La siguiente etapa, la **gastrulación**, se caracteriza por los abundantes **movimientos celulares** que determinan la formación de las tres hojas embrionarias: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo** (fig. 13C). En la gastrulación, también se forma un esbozo del tubo digestivo, de allí el nombre de la etapa (del griego *gaster*, estómago).

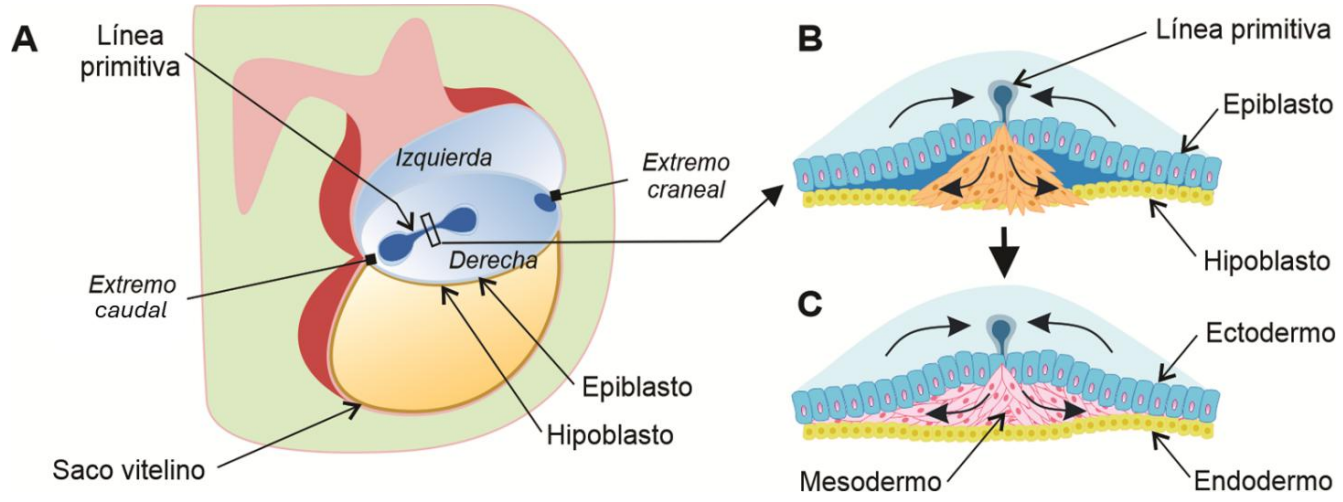


Figura 13. *Gastrulación. Autor: Dr. Francisco Acuña.*

Neurulación u organogénesis temprana

Pese a que la correspondencia entre ambas expresiones no es completa, estos nombres son aplicables a un periodo similar. El nombre "neurulación" se debe a que en este momento ocurre la **formación del tubo neural**, esbozo del sistema nervioso que, luego del sistema circulatorio, es uno de los primeros en empezar a formarse. Además, este sistema nervioso en formación hace saliencia en la superficie; por este motivo al embrión en esta etapa se lo denomina **néurula** (fig. 14).

Como también comienzan a desarrollarse los esbozos de los otros sistemas de órganos, a esta etapa también se la denomina organogénesis temprana. Durante esta etapa, además de los cambios mencionados, ocurren:

- la **tubulación**, porque en el embrión, hasta ese momento plano, ocurren plegamientos que lo convierten en una estructura tubular;
- la **celomación**, porque a partir de movimientos del mesodermo se forma la cavidad corporal o celoma y
- la **metamerización**, porque aparecen las somitas que son las primeras estructuras que determinan la segmentación corporal, que luego se evidenciará, por ejemplo, en las vértebras.

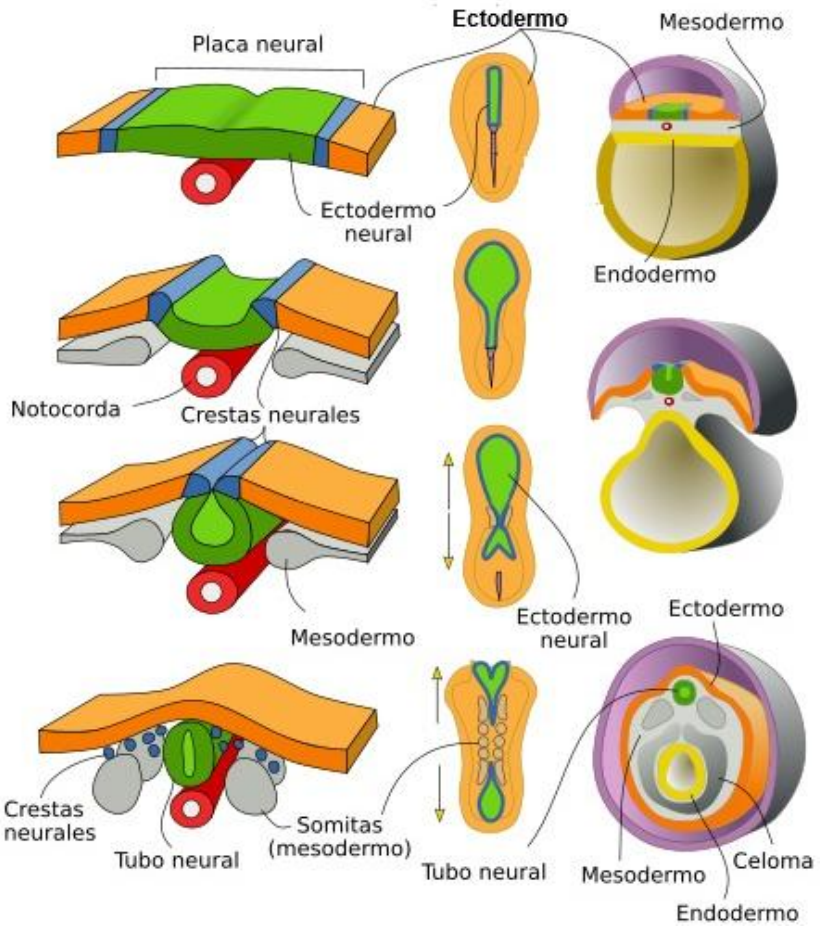


Figura 14. *Neurulación. En la serie de la izquierda se representan las modificaciones del ectodermo que originan el tubo neural (en verde). Los esquemas del centro muestran una vista dorsal del embrión completo en esta etapa. A la derecha de la imagen se observa una secuencia de tres cortes transversales en los que se representan los cambios mencionados en el texto como, por ejemplo, la tubulación del embrión. Los esquemas en la misma línea horizontal se corresponden al mismo momento del desarrollo.*

Organogénesis

Luego de la neurulación continúa la formación de la mayoría de los órganos que constituirán al organismo definitivo, aunque la casi totalidad de los órganos (con excepción del corazón y los vasos sanguíneos) no son funcionales al finalizar la organogénesis y su aspecto microscópico difiere mucho del que tendrán cuando maduren y desarrollen sus funciones específicas. Por ejemplo, los pulmones en formación tienen un aspecto similar al de una glándula salival y no están en absoluto preparados para el intercambio de gases. En los mamíferos, en el momento final de la organogénesis, el **embrión** se convierte en **feto**.

Histogénesis

Durante el periodo fetal, en los esbozos de los órganos se incrementan los procesos de **diferenciación** de las células. A lo largo del resto del desarrollo prenatal, los tejidos adquieren las características morfológicas definitivas y las funciones que poseerán tras el nacimiento. La histogénesis entonces es la etapa del desarrollo en la que las células y los tejidos adquieren sus moléculas, estructuras y funciones especializadas. La maduración de los tejidos no se detiene en la vida posnatal; en muchos órganos, como los huesos o el encéfalo, la histogénesis continúa durante un tiempo después del nacimiento.

Desarrollo y crecimiento posnatal

Como se mencionó previamente, la maduración de muchos órganos se alcanza durante la etapa posnatal de la ontogenia. Un ejemplo muy característico es la maduración pospuberal de los órganos del sistema reproductor. Además, durante varios años continúa el crecimiento del individuo y, como se mencionó en el inicio de este texto, incluso el envejecimiento forma parte del desarrollo posnatal.

D-Procesos que intervienen en el desarrollo ontogénico

El desarrollo es muy complejo e implica profundos cambios en todos los niveles de organización, desde las moléculas hasta el organismo. Es muy difícil establecer una clasificación de los grandes procesos que ocurren durante el desarrollo; de la misma manera, es complejo establecer las diferencias entre algunos términos como “proceso” y “mecanismo”. A los efectos de este curso, en este texto se considera que los ***procesos*** en el desarrollo son tres: la **diferenciación celular**, la **morfogénesis** y el **crecimiento**. A su vez estos procesos son consecuencia de distintos ***mecanismos*** moleculares y celulares que se describirán posteriormente. Es importante, además, diferenciar los procesos y mecanismos de las **etapas** que se describieron a partir de la página 12. Los procesos y mecanismos no son necesariamente secuenciales, y muchos de ellos pueden ocurrir en distintas etapas.

Diferenciación celular

La **diferenciación celular** es el proceso en el que ocurren cambios que llevan a una célula a adquirir características estructurales y funcionales específicas y, como consecuencia, constituirse en un tipo celular especializado. Por ejemplo, a partir de una célula que se denomina mesenquimática puede diferenciarse

una célula muscular con la función específica de contraerse. Para diferenciarse, en las células ocurren *restricciones de potencialidad*. La **potencialidad celular** es la capacidad que tiene una célula de diferenciarse a distintos tipos celulares. La totipotencialidad entonces se refiere a la capacidad de una célula para dar origen a *todos los tipos celulares que constituyen un organismo*. La cigota, por ejemplo, es una **célula totipotente,** ya que a partir de ella se forman todos los tipos celulares existentes en el organismo. Esa totipotencialidad se mantiene durante las primeras divisiones de la segmentación. A medida que el organismo se desarrolla, van ocurriendo **restricciones.** Se define como restricción a la disminución de opciones de desarrollo permitidas a una célula. En un principio las células mantienen muchas potencialidades (por ejemplo, una célula mesodérmica puede originar componentes óseos, cartilaginosos, vasculares, etc.), en ese momento se considera que la célula es **pluripotente.** Luego, las restricciones continúan, la célula va perdiendo opciones de desarrollo, hasta el momento en el que existe un único destino posible para ella, que ya adquirió las características morfológicas y funcionales típicas de esa población celular y, por lo tanto, está **diferenciada**. La diferenciación es progresiva. Inicialmente ocurre la **determinación,** lo que significa que ya se estableció el futuro destino de la célula, como consecuencia de cambios moleculares, aunque todavía no se evidencian las características fenotípicas de ese destino. La célula determinada ha perdido potencialidades y quedó restringida para otros destinos.

La **diferenciación celular** ocurre como consecuencia de modificaciones bioquímicas, morfológicas y funcionales que están íntimamente relacionadas entre sí; los cambios en la expresión de genes para distintas moléculas generan que se modifiquen la estructura y la función celular. De esta manera, la diferenciación solo puede ocurrir si existe **expresión génica diferencial**. Las características morfológicas de una célula son, en muchos casos, el resultado de la adaptación a determinadas funciones. Un ejemplo frecuente para explicar este proceso es el de las fibras musculares (células musculares). Los mioblastos son las células precursoras de las fibras musculares esqueléticas; su determinación ocurre en la hoja embrionaria del mesodermo, en etapas tempranas del desarrollo de los vertebrados. Los mioblastos sintetizan las proteínas contráctiles entre otras sustancias típicas de este tipo de células. En la diferenciación morfológica los mioblastos se fusionan y forman una célula tubular y multinucleada que se llama fibra muscular (fig. 15). La diferenciación termina con la interacción de esta fibra con un nervio motor que, al inervarla, condiciona el tipo de contracción que tendrá la fibra. Estos aspectos de la diferenciación son interdependientes: una célula muscular adopta forma tubular y adquiere capacidad contráctil cuando sintetiza moléculas como la desmina, la actina y la miosina específicas de músculo.

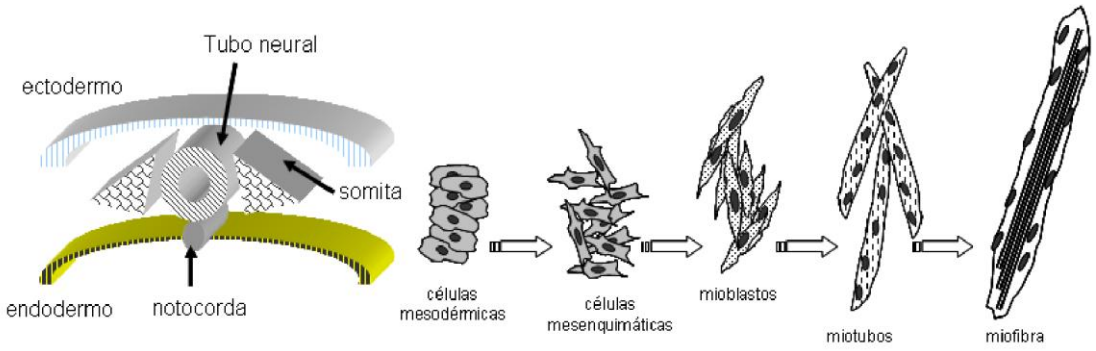


Figura 15. *Diferenciación de las fibras musculares. Autor: Dr. Antonio Felipe.*

Expresión génica diferencial

Las restricciones, la determinación y, por último, la diferenciación son el resultado de la **expresión génica diferencial.** Para interpretar este concepto debemos recordar el experimento desarrollado por John Gurdon en 1962 (fig. 1) en el que, por medio de la transferencia nuclear en óvulos de rana, determinó que todas las células tienen el mismo material genético, pero que su expresión es variable (hay excepciones, por ejemplo, las gametas que tienen la mitad del ADN). Esto significa que en cada célula solo se sintetiza ARN funcional de algunos de sus genes; en algunos casos, ese ARN se traducirá en proteínas. Como vimos en las APO 5 y 6, un porcentaje de genes se expresa en todas las células, por ejemplo, aquellos que codifican proteínas relacionadas con la respiración celular, pero otros solamente lo hacen en algunos tipos celulares específicos. Por ejemplo, el gen que codifica la hormona insulina solamente se expresa en un tipo celular del páncreas, aunque esté presente en todas las células. La expresión génica se controla y puede modificarse en diferentes momentos: puede ser a nivel de la síntesis del ARN (transcripción), del procesamiento y maduración del ARN, de la síntesis proteica (traducción) o luego de esta (fig. 16).

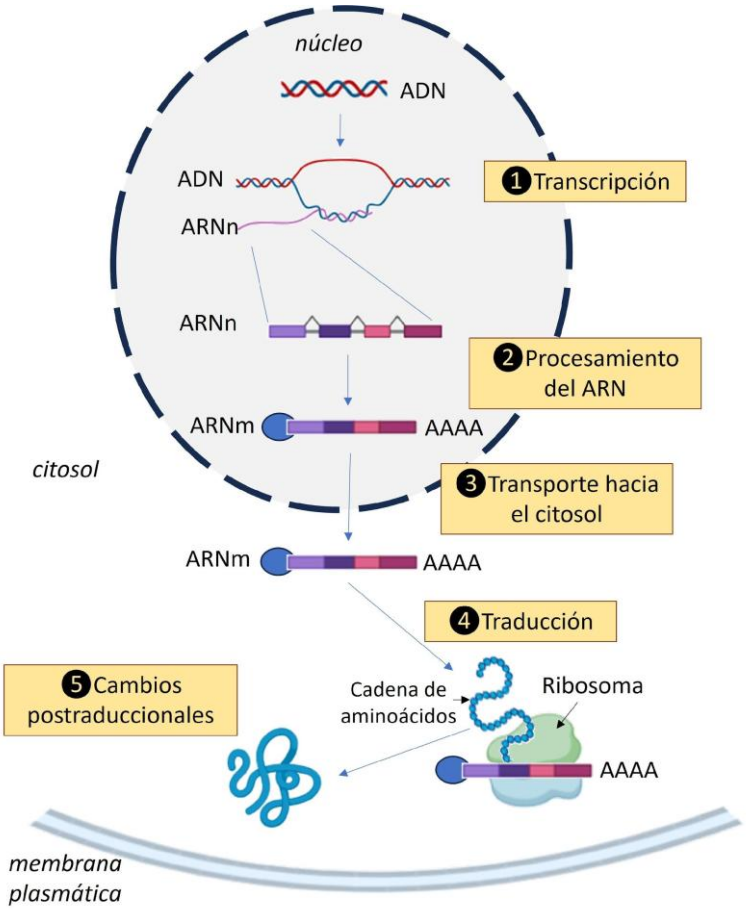


***Figura 16**. Regulación de la expresión génica. Autora: Dra. Mariana Woudwyk (MAW).*

La regulación a **nivel transcripcional** está relacionada con la presencia de factores de transcripción específicos y con la condensación de la cromatina. Como se estudió en APO 5, algunos factores de transcripción son indispensables para la síntesis de ARN, se unen a los promotores de la mayoría de los genes y están en todas las células, son los **factores de transcripción basales;** otros se unen a las regiones reguladoras y solo intervienen en la transcripción de algunos genes y en algunos tipos celulares; son los

factores de transcripción específicos. Algunos factores de transcripción específicos regulan la transcripción de varios genes indispensables para la formación de un órgano, a los genes que codifican para estos factores de transcripción se los conoce como **genes maestros.** Entre los genes maestros encontramos a los **genes homeóticos** relacionados con la segmentación corporal (por ejemplo, con la formación de un tipo u otro de vértebra) y a Pax6. Pax6 es un ejemplo interesante porque, aunque tiene otras funciones, actúa como gen maestro en la formación del ojo. Estos genes están muy conservados evolutivamente, tanto que el Pax6 de mamíferos puede reemplazar a *eyeless*, el homólogo en insectos, en mutantes de *Drosophila* (la mosca de la fruta) que carecen de *eyeless* funcional. Además, la expresión ectópica[16] de este gen puede hacer que se desarrollen ojos en lugares no habituales como una pata (fig.17).

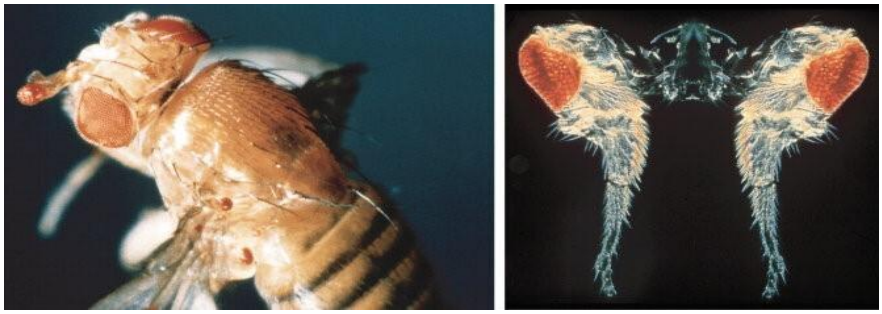


***Figura 17**. Desarrollo de ojos ectópicos en la pata de Drosophila melanogaster.*

Con respecto a la modificación de la transcripción debida a la condensación de la cromatina como consecuencia de las **marcas epigenéticas**, se sugiere revisar el texto de APO 6. Las marcas epigenéticas son modificaciones de la cromatina que no afectan a la secuencia de bases del ADN: los genes tienen la misma información, pero los cambios en la cromatina, en la mayoría de los casos, generan dificultad para la unión de la enzima ARN polimerasa y en general, impiden la transcripción. Estas marcas epigenéticas se transmiten cuando el ADN se duplica y, por lo tanto, las heredan las células hijas.

En APO 5 también se vio que, una vez que se transcribe un gen, en el ARN ocurren cambios regulatorios antes de que pueda traducirse a proteínas o formar una molécula de ARN funcional (por ejemplo, un ARN de transferencia). Esto es el **procesamiento del ARN**. Entre estos cambios, en el precursor del ARN mensajero estudiamos el **corte y empalme** o ***splicing*** (término en inglés que no posee traducción). Algunos ARN pueden tener *splicing* distinto en diferentes tipos celulares, lo que en una población celular es un intrón en otra no lo es; de esta manera al generar ARNm diferentes se forman distintas proteínas. Este proceso es el ***splicing* alternativo** y permite explicar, por ejemplo, por qué algunas proteínas relacionadas con la función muscular son distintas en los diferentes tipos de fibra muscular debido a que el *splicing* es distinto en ellas.

También puede haber modificaciones durante la **traducción** e inclusive después de ella. Por ejemplo, en varios tipos celulares del encéfalo se forma una proteína, la proopiomelanocorticotrofina, que se fracciona en distintos péptidos en diferentes células; por ejemplo, origina la hormona estimulante de la corteza adrenal en ciertas células de la hipófisis y endorfinas en algunas células cerebrales.

[16] La expresión ectópica de un gen es la expresión fuera del lugar propio, en el ejemplo, el gen que suele expresarse en la cabeza y allí generar ojos, se expresa en la pata.

Morfogénesis

La organización final de las células para construir la forma definitiva del organismo es la **morfogénesis**. Este proceso incluye tanto la localización de las células en los correspondientes órganos como el establecimiento de los ejes corporales (plan corporal). Un organismo bilateral, como por ejemplo un animal doméstico, posee tres ejes: dorso-ventral, cráneo-caudal y derecho-izquierdo (fig. 18); estos ejes se forman muy temprano en el desarrollo prenatal. Los dos primeros se establecen durante la segmentación y el eje derecho izquierdo durante la gastrulación.

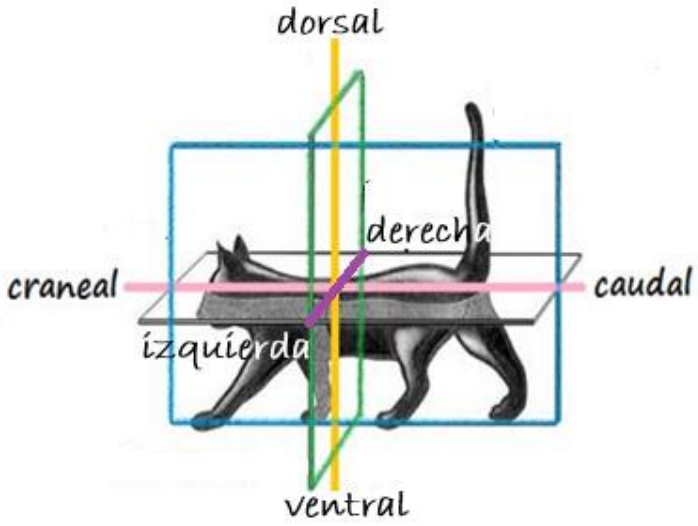


***Figura 18**. Ejes corporales en un animal cuadrúpedo.*

Crecimiento

El **crecimiento** es el aumento en la masa o el tamaño general de un tejido o un organismo. Durante el desarrollo ocurre por **hiperplasia**, aumento del número de células; por **hipertrofia**, aumento del tamaño de cada célula; por **acreción**, aumento de la matriz extracelular o por una combinación de estos procesos. La hiperplasia se relaciona con un predominio de la proliferación por sobre la muerte celular y la hipertrofia es consecuencia del incremento en la síntesis de componentes celulares, en especial proteínas; no se considera crecimiento el aumento de tamaño por aumento del acúmulo de lípidos.

E-Mecanismos que intervienen en el desarrollo ontogénico

Como se mencionó previamente, es difícil establecer los límites conceptuales entre ***mecanismos*** y ***procesos*** que intervienen en la ontogenia. Los ***mecanismos*** del desarrollo tienen como consecuencia los procesos previamente descriptos. Por ejemplo, la morfogénesis, proceso vinculado con la producción de cambios en la forma del embrión, es consecuencia de mecanismos como los movimientos celulares, la proliferación celular y el reconocimiento y adhesión celular. Es decir, para que el embrión cambie de forma a lo largo del desarrollo, las células se mueven, se dividen y se adhieren entre sí y con la matriz extracelular. Además, algunos mecanismos son comunes a varios procesos, como la inducción celular, que puede tener como consecuencia el crecimiento o la diferenciación celular. Dentro de estos mecanismos describiremos: la inducción, la proliferación celular, los movimientos, el reconocimiento y la adhesión celular, la transición epitelio-mesenquimática y la muerte celular.

Inducción

Como se estudió en APO 10 la comunicación celular se basa en la unión entre un **ligando** y un **receptor**. El ligando es producido por una célula **inductora** y la que recibe ese mensaje es la célula **inducida** o blanco, Esta última debe poseer receptores para los ligandos (inductores). La **inducción** es el mecanismo del desarrollo que tiene que ver con la comunicación entre las células. Mediante la inducción una población celular produce factores (ligandos) que generan una respuesta en otra población, generalmente vecina, que los recibe. Como vimos, si los ligandos o inductores son proteicos no pueden atravesar la membrana plasmática y las células inducidas solo podrán responder a ellos si tienen receptores en dicha membrana. En esos casos, la unión entre el ligando y el receptor inicia una cascada de reacciones que culmina, por ejemplo, con modificaciones en la expresión génica o activación de ciertas enzimas. Entre los ligandos proteicos se encuentran los factores de crecimiento, la familia *hedgehog* (cuyo representante más conocido es *Sonic hedgehog*, Shh) y la familia Wnt. Cuando el ligando es un lípido, como el ácido retinoico relacionado con la vitamina A, atraviesa la membrana y se une a receptores intracelulares que son factores de transcripción; estos, a su vez, al unirse al ligando se activan y todo el complejo ligando-receptor se une al ADN, lo que facilita o inhibe la expresión de determinados genes. Al inicio del desarrollo la inducción embrionaria siempre ocurre entre células vecinas, ya que en ese momento el ligando puede llegar a los receptores atravesando la matriz extracelular (vía **paracrina**) o por contacto directo entre células (vía **yuxtacrina**). Además, una célula puede liberar ligandos que se unan a receptores que ella misma posee (vía **autocrina**). Al avanzar el desarrollo y establecerse la circulación sanguínea, esta puede permitir la comunicación por vía **endocrina**, entre células distantes.

La inducción no es un proceso aislado: una población celular induce a otra en lo que se conoce como **inducción primaria** y esta segunda a su vez induce a una tercera en la **inducción secundaria** (fig. 19). Además, es frecuente que existan **inducciones recíprocas** como ocurre entre los epitelios y el mesénquima de distintos órganos. Hace varias décadas se demostró que si se cultiva epitelio del paladar embrionario de gallina con el tejido conectivo embrionario (mesénquima) de ratón, el epitelio de gallina forma esmalte dentario, lo cual es un hallazgo interesante ya que las aves no poseen dientes. Años después se descubrió que las aves no desarrollan dientes porque el mesénquima palatino de las aves no produce un factor inductor que sí se secreta en los mamíferos. Sin embargo, el epitelio palatino de las aves mantiene los receptores para esos inductores y puede responder formando esmalte dentario si existe el mensaje adecuado.

En la formación de los distintos órganos son frecuentes las inducciones de orden complejo, en las que las distintas poblaciones celulares que forman el órgano se van induciendo unas a otras. Algunos inductores son **morfógenos** porque generan diferentes respuestas según la concentración que exista de ellos. En algunos casos la existencia de un gradiente de concentración determina que se diferencien distintas poblaciones celulares en diferentes tejidos, pero también esta acción puede generar otros cambios cuando las diferencias de concentración son muy sutiles. Por ejemplo, el morfógeno denominado BMP (del inglés *bone morphogenetic proteins*) interviene en distintos procesos como la odontogénesis diferencial en mamíferos, esto es la formación de distintos tipos de dientes inducida por diferentes concentraciones de BMP.

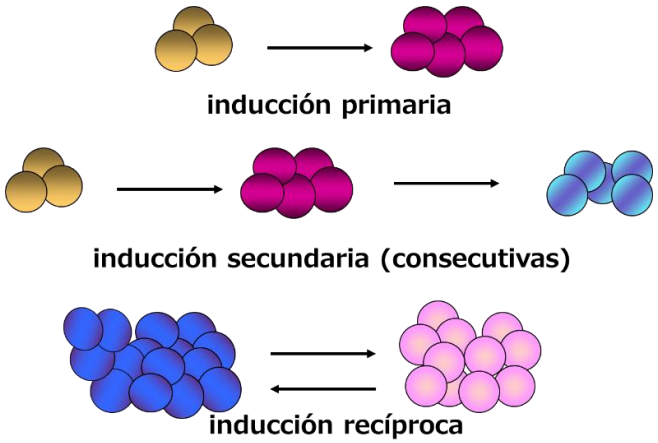


***Figura 19**. Tipos de inducción.*

Los inductores suelen tener acciones múltiples según la localización y el momento en que actúen; por ejemplo, el mencionado Shh es un inductor que participa en la formación del sistema nervioso, pero también interviene en la formación de los miembros, de los ojos y en etapas posteriores de la ontogenia del sistema nervioso. Como resultado de la inducción, las células inducidas pueden diferenciarse, pero también pueden cambiar sus movimientos, reconocer a otras células, proliferar o morirse.

Proliferación celular

La mayoría de las células del organismo proliferan mediante **mitosis**, sin embargo, como se ha mencionado antes, los ovocitos y espermatocitos, células precursoras de las gametas, se dividen por meiosis. Las mitosis durante el desarrollo pueden ser **simétricas o asimétricas**. En el primer caso, las dos células hijas son idénticas a la célula madre, excepto por su menor tamaño. Al inicio del desarrollo, durante la segmentación, es el único tipo de división que ocurre y; posteriormente, es fundamental para el crecimiento de distintos órganos. El otro tipo de división es el **asimétrico**, en el que lo más frecuente es que una célula hija sea distinta a la progenitora y la otra permanezca igual a ella con capacidad proliferativa. Esta es la manera en la que se dividen las **células troncales**, células madre o *stem cells*. Estas son células indiferenciadas con la capacidad de generar, en cada división asimétrica, una célula que comienza a diferenciarse y otra que permanece no diferenciada y permite que siga existiendo una reserva de células troncales, en algunos casos, durante toda la vida del individuo. En ciertas localizaciones, como las criptas intestinales, permanecen células progenitoras que pueden originar distintos tipos celulares. Los mensajes inductores de las células vecinas son fundamentales para establecer el destino de las células hijas.

Movimientos celulares

Las células se desplazan durante todo el desarrollo ontogénico, aunque los movimientos, y en especial aquellos relacionados con la morfogénesis, caracterizan la etapa de la gastrulación. Existen muchos tipos de movimientos celulares durante la ontogenia. Algunos de los más importantes son los que se describen a continuación:

- **invaginación**: un grupo de células se introduce en una cavidad preexistente.
- **embolia:** un grupo de células se pliega y se introduce en una cavidad preexistente.

- **epibolia**: un grupo de células cubre estructuras preexistentes.
- **migración:** desplazamientos de células que divergen a partir de un punto determinado o que convergen en un mismo lugar.

Con excepción del espermatozoide, que posee un flagelo que le permite movimientos en medios líquidos, las células animales requieren de un sustrato para poder desplazarse por movimiento propio. Dicho sustrato está constituido por proteínas fibrosas de la matriz extracelular. Las células se unen a esas proteínas y las usan como una especie de riel para desplazarse, emitiendo proyecciones celulares como seudópodos. Ese desplazamiento no es azaroso, sino que responde a factores que las atraen (quimiotácticos) o las repelen (quimiorrepelentes); las células en movimiento tienen receptores para estas sustancias y la respuesta a ellas determina hacia dónde se dirigen y dónde alcanzan su posición final. Un proceso similar es el realizado por algunos tipos de leucocitos (glóbulos blancos) que así llegan hasta el sitio en el que se localizan los agentes patógenos, como bacterias, que pueden dañar al organismo.

Reconocimiento y adhesión celular

Durante la morfogénesis las células se desplazan hasta que alcanzan una posición definitiva y allí se ubican reconociendo y adhiriéndose a otras células o a la matriz extracelular. En 1955 los investigadores Philip Townes y Johannes Holtfreter realizaron un experimento fundamental para investigar la existencia de reconocimiento entre las células. Ellos tomaron embriones de anfibios en estadios muy tempranos y separaron sus células. Luego las reagregaron y encontraron que las células procedentes de una misma hoja embrionaria se reconocían, se unían nuevamente entre sí y se ubicaban en una posición similar a la original (fig. 20). Ese experimento clave fue la base para que, décadas después, se lograran identificar las moléculas que intervienen en este reconocimiento. Actualmente se sabe que las moléculas que permiten el reconocimiento y la posterior unión ente las células son las glicoproteínas de membrana. Como se estudió en la APO 10, algunas de las más importantes son las **cadherinas** que median uniones entre células (por ejemplo, las N-cadherinas participan de la unión entre sí de células del tubo neural y las E-cadherinas entre células epiteliales) y las **integrinas** que principalmente permiten reconocer y unir a las células con componentes de la matriz extracelular. En general las células con **fenotipo epitelial** tienen abundantes uniones intercelulares y en las de **fenotipo mesenquimático** predominan las uniones con la matriz. En el siguiente apartado se explican las diferencias entre ambos fenotipos.

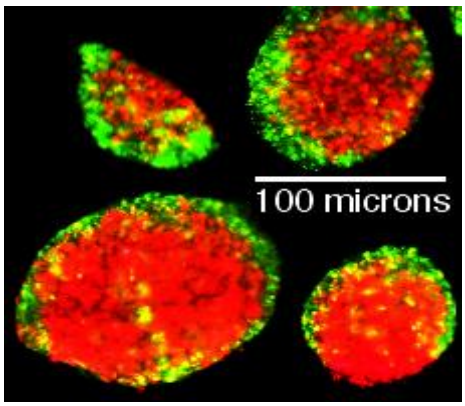


***Figura 20**. Dos tipos celulares en cultivo. Las células se reorganizan en diferentes capas según su cantidad de moléculas de adhesión (las células rojas poseen mayor cantidad). Experimento similar al de Townes y Holtfreter.*

Transición epitelio-mesenquimática

La transición epitelio-mesenquimática es un mecanismo morfogenético fundamental y por tal motivo se describe por separado. El **fenotipo epitelial** se caracteriza por que las células están estrechamente unidas, tienen polaridad, no se desplazan y son similares entre sí. Estas células pueden responder a señales y transformarse de un tipo a otro. En esta transformación, las células epiteliales, entre otros cambios moleculares, pierden las uniones entre ellas (especialmente porque dejan de expresarse cadherinas) y expresan moléculas de unión a la matriz. Esto determina que su fenotipo cambie: pasan a estar separadas unas de otras, carecen de polaridad y desarrollan movilidad utilizando las proteínas de la matriz para desplazarse (fig. 21). Las células que adquieren el **fenotipo mesenquimático** pueden diferenciarse a partir de este fenotipo (y por ejemplo originar células del tejido óseo) o volver a un fenotipo epitelial. La transición epitelio-mesenquimática no solamente ocurre durante el desarrollo, también es un mecanismo importante en la transformación maligna de las células en algunos tumores de origen epitelial.

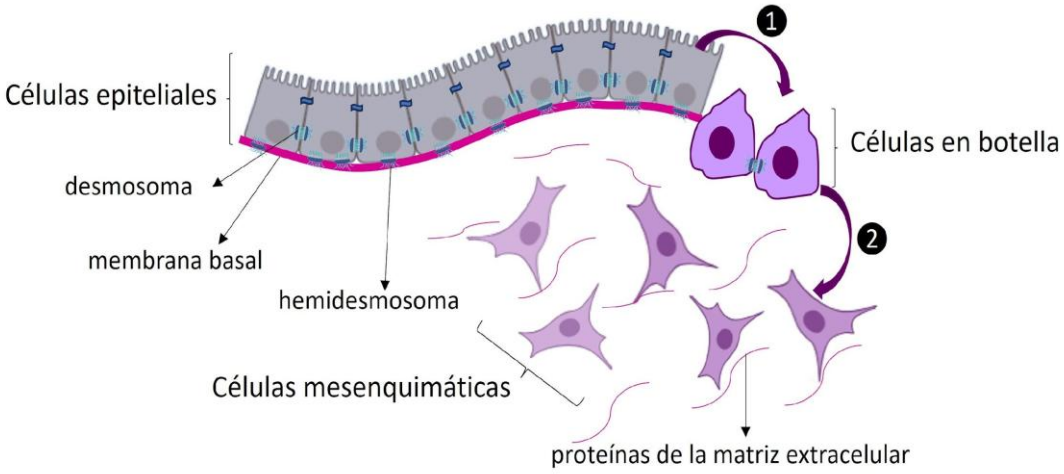


Figura 21. *Transición epitelio mesenquimática. 1) Las células epiteliales dejan de expresar cadherinas, se separan de las células vecinas y adquieren forma de botella. 2) Luego degradan la membrana basal, adquieren forma irregular y se unen a las proteínas de la matriz extracelular. Autora: MAW.*

Muerte celular

En la APO 9 estudiamos que uno de los tipos de muerte celular en un organismo vivo puede ocurrir como consecuencia de la injuria directa de distintos agentes, tóxicos, microorganismos, etc., sobre los tejidos. Ese tipo de muerte se denomina **necrosis** y, con excepción de la que ocurre durante la placentación, se relaciona con procesos patológicos y no tiene importancia en el desarrollo normal. También vimos que existe otro tipo de muerte celular, en el que todas las células están preparadas para morir, que puede ocurrir tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y que es fundamental en el desarrollo: la **muerte celular programada.** Esta puede ser de distintos tipos, pero el más estudiado, y posiblemente el más extendido, es la **apoptosis**. Cuando el patólogo australiano John Kerr (1934-2022), al inicio de la década de los 70s, decidió otorgar un nombre al proceso que desde hacía décadas observaban los histólogos y patólogos, y que encontró en muchísimas células de los tumores mamarios que estudiaba, utilizó el término “apoptosis”. La apoptosis es el nombre que se usaba en la antigua Grecia para designar a la caída de las hojas de los

árboles en el otoño o de los pétalos de las flores. Según el término griego, la apoptosis es *muerte para la vida* en las plantas, también lo es en los animales. Las células animales están programadas para morir por apoptosis cuando tienen un daño en su ADN que no pueden reparar, de esa manera se impide que esa célula con el ADN dañado siga proliferando y pueda ser el comienzo de una transformación maligna. Pero también muchas células mueren y esto permite que ocurra una morfogénesis normal. Durante los estadios prenatales y los primeros posnatales ocurre la mayor cantidad de muerte celular.

Hay estructuras que se forman y que luego desaparecen o involucionan como consecuencia de la activación de la apoptosis. Por ejemplo, la notocorda o los primeros sistemas renales (pronefros y mesonefros) que se originan en el embrión de aves y mamíferos involucionan luego de alcanzar cierto desarrollo, dejando solo unos pocos derivados. Sin embargo, en un momento estas estructuras tienen el mismo grado de desarrollo que en las especies en las que persisten (fig. 22). También la formación de órganos y la diferenciación de tejidos requieren de muerte celular. Podemos mencionar como ejemplos de estos últimos casos: la muerte de las células de las membranas interdigitales para la formación de los dedos en las extremidades, la muerte de las neuronas que no establecen conexiones con otras neuronas durante el desarrollo y la muerte de los linfocitos[17] que generarían reacción contra los componentes del propio organismo.

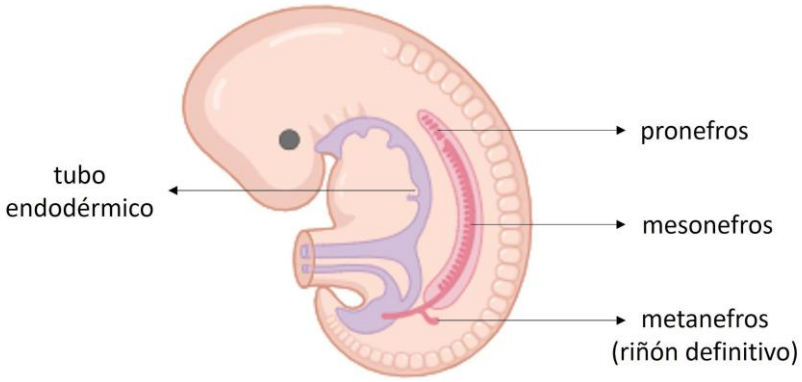


***Figura 22**. Embrión de mamífero. Se observan los tres sistemas renales, luego el pronefros y parte del mesonefros involucionan (sus células mueren por apoptosis). Modificado por MAW a partir de imagen en BioRender®.*

Bibliografía consultada

Barbeito C, Woudwyk M. (2025) Introducción a la Biología del Desarrollo. En: Quintero, F; Barbeito C; Plischuk M. *Ontogenia humana perspectivas evolutivas y patrones de crecimiento.* EDULP, en prensa.

Barbeito C, Andrés Laube PF. (2025) Desarrollo Prenatal Humano. En: Quintero, F; Barbeito C; Plischuk M. *Ontogenia humana perspectivas evolutivas y patrones de crecimiento.* EDULP, en prensa.

Barbeito C.G.; Diessler M.E. (Ed.) (2022) *Introducción a la Histología Veterinaria*. La Plata EDULP. http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11179.

Carlson, B.M. (2014) *Embriología humana y biología del desarrollo*. Quinta edición. Madrid. Editorial Elsevier.

Calcaterra, N.B. (autora); Kornblihtt A. (coordinación autoral). s.f. *Los genes*. En: Ciencias Naturales. Explora las ciencias en el mundo contemporáneo. Programa de capacitación multimedial. Ministro de Educación, Ciencia y Tecnología de la Nación.

Gilbert, S.F. (2005) *Biología del Desarrollo*. Séptima edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.

Gilbert, S.F., Baressi, M.J.F. (2015) *Development Biology*. Decimoprimera edición. Massachusetts EEUU. Sinauer Asociates,Inc.

González, N.V. (2017) *Introducción a la Biología del Desarrollo*. En: Barbeito C.G., *et al.* Temas de Embriología y Biología del Desarrollo Animal. La Plata: edición de los autores.

Slack, J.M.W. (2021) *Essential Developmental Biology.* Cuarta edición. Nueva Yersey Wiley Blackwell.

Wolpert, L; Jessell, T.; Lawrence, P.; Meyerowitz, E.; Robertson, E.; Smith J. (2010) *Principios del Desarrollo*. Tercera edición. Editorial. Buenos Aires Médica Panamericana.

[17] Los linfocitos son células de la defensa del organismo.

Biología Celular y del Desarrollo

APO 12

Desarrollo de aves y mamíferos. Anexos embrionarios. Huevo. Placentas

Entre los animales de interés veterinario más importantes se encuentran las aves domésticas y los mamíferos; entre éstos últimos se incluyen no solo a los bóvidos, ovinos, equinos, suidos y carnívoros, sino también a los animales de laboratorio, que son criados por razones científicas. Los avances en la tecnología de la reproducción, además, se aplican no solo al desarrollo de los animales domésticos, sino también en la conservación de especies en peligro de extinción. Adicionalmente, el embrión de pollo es un importante modelo para reproducir enfermedades virales e inocular diversos microorganismos y células. Por ello, el estudio del desarrollo embrionario en las aves proporciona un complemento para los estudios ontogenéticos de los mamíferos ya que se observan estructuras que son comunes a todos los vertebrados. El estudio de los anexos embrionarios, además, permite comprender cómo se relaciona el embrión (tanto de mamíferos como de aves) con el medio en que se desarrolla, ya sea el útero o un huevo, respectivamente. Por todo ello, esta APO aborda temas fundamentales en la formación básica de profesionales de las ciencias veterinarias.

Contenidos

- Desarrollo embrionario temprano en mamíferos

1. Caracterización de los mamíferos prototerios y terios (euterios, metaterios) en relación con su reproducción.
2. Segmentación holoblástica rotacional. Mórula y compactación. Cavitación y formación del blastocisto. Blastocisto: trofoblasto y embrioblasto. Formación del embrión bilaminar y del disco embrionario.
3. Gastrulación. Formación del embrión tridérmico. Lámina precordal, línea primitiva, nódulo de Hensen, prolongación cefálica y notocorda: formación y evolución posterior.
4. Neurulación. Formación y evolución del tubo neural y los neuroporos. Delimitación de la forma corporal y modelado del embrión. Formación y desarrollo del intestino primitivo. Evolución del mesodermo: formación y desarrollo de las somitas, mesodermo lateral e intermedio.
5. Bases biológicas de la formación de mellizos y la clonación en mamíferos.

- Desarrollo embrionario temprano en aves

1. Sistema reproductor de las aves: breve descripción en hembras y machos. Generalidades de sistema reproductivo de la hembra, fecundación y estructura del huevo en la postura.
2. Segmentación meroblástica o parcial. Segmentación discoidea. Blástula primaria. Blástula secundaria.
3. Gastrulación.
4. Neurulación.

- Anexos embrionarios en mamíferos y en aves: saco vitelino, alantoides, amnios y corion: generalidades de su formación y funciones.
- Aves: modificaciones de los componentes del huevo durante el desarrollo de los anexos y del embrión. Funciones específicas de los anexos en las aves. Eclosión.
- Mamíferos

1. Implantación: etapas y tipos. Concepto de tolerancia inmunológica en relación con la preñez.
2. Placentación: formación de vellosidades coriales, diferenciación del trofoblasto.
3. Placenta: concepto, componentes maternos y fetales. Barrera placentaria. Cordón umbilical.
4. Clasificación de las placentas según diversos criterios (participación de anexos, distribución de vellosidades coriales, barrera placentaria, aspectos obstétricos). Ejemplos en animales domésticos. Placentomas en rumiantes.
5. Histofisiología placentaria: transporte de nutrientes, anticuerpos y desechos; producción de hormonas placentarias: generalidades. Principales diferencias en los mamíferos de interés veterinario, referencias a los primates.

Objetivos

- Caracterizar el desarrollo embrionario temprano en mamíferos y aves.
- Definir las etapas del desarrollo ontogénico en mamíferos y aves.
- Describir y analizar las diferentes etapas del desarrollo embrionario.

- Describir el aparato genital y la estructura del huevo de las aves al momento de la postura.
- Definir la importancia biológica de la formación de mellizos y la clonación en mamíferos.
- Reconocer en esquemas y fotos los anexos embrionarios en aves y mamíferos.
- Relacionar el origen, localización y estructura de los anexos con sus funciones.
- Relacionar el medio de desarrollo de los organismos modelo ovíparos y vivíparos estudiados en este curso (aves y mamíferos, respectivamente) con sus formas de nutrición y respiración.
- Conocer las generalidades de la implantación y placentación.
- Comprender los criterios de clasificación de las placentas y relacionar los tipos de placentas con aspectos funcionales.

***MODIFICADO POR LA PROFESORA M. FIORELLA ALVARADO PINEDO A PARTIR DE LOS SIGUIENTES TEXTOS:**

1-Flamini MA, Woudwyk MA, Barbeito CG, González N. ***"Desarrollo embrionario temprano de los mamíferos"***

2-Woudwyk MA, Flamini MA. ***"Desarrollo embrionario temprano aves"***

3-Diessler ME, Andrés Laube F, Barbeito CG. ***"Implantación y placentación"***

Capítulos del texto de Cátedra: González (Ed.) "Temas de biología del desarrollo. Lecturas para el curso de Biología Celular y del Desarrollo", 2017.

Luego de haber estudiado los mecanismos, procesos y etapas del desarrollo ontogénico en la APO 11, se revisarán las características del desarrollo temprano de las aves y de los mamíferos. Recordemos que ambos grupos, junto con los reptiles, se describen como **amniotas**, es decir que son vertebrados cuyo embrión/feto posee membranas especializadas (amnios, corion, alantoides y saco vitelino) que lo rodean, nutren, humectan y protegen durante el desarrollo prenatal. A lo largo de la evolución, la aparición del huevo amniota fue un paso clave que permitió a los vertebrados colonizar ambientes terrestres.

Desarrollo embrionario temprano de las aves

1. Sistema reproductor de las aves: breve descripción en hembras y machos.
2. Segmentación.
3. Gastrulación.
4. Neurulación.

Desarrollo embrionario temprano de los mamíferos

1. Caracterización de los mamíferos prototerios y terios (euterios, metaterios) en relación con su reproducción.
2. Segmentación.
3. Gastrulación.
4. Neurulación.

Anexos embrionarios en mamíferos y en aves

1. Saco vitelino
2. Alantoides
3. Amnios
4. Corion

Implantación, placentación y placentas

1. Barrera placentaria
2. Clasificación de las placentas según diversos criterios. Ejemplos en animales domésticos. Placentomas en rumiantes.
3. Histofisiología placentaria.

Desarrollo embrionario temprano de las aves

El embrión del pollo doméstico (*Gallus gallus*) se ha utilizado como modelo para estudiar la biología del desarrollo en vertebrados, debido a que es una especie sencilla para criar, es accesible y resistente a manipulaciones experimentales, por lo tanto, es ideal para investigar procesos como la formación de patrones y la diferenciación celular. El ciclo de vida del pollo (fig.1) comprende varias etapas desde la fecundación hasta la madurez reproductiva: *embrión* se desarrolla dentro del huevo durante aproximadamente 21 días; *polluelo* es el recién nacido que ha emergido del huevo; etapa *juvenil* (Pullet o Cockerel) es la fase de crecimiento antes de alcanzar la madurez sexual; y *adulto* es el pollo maduro capaz de reproducirse.

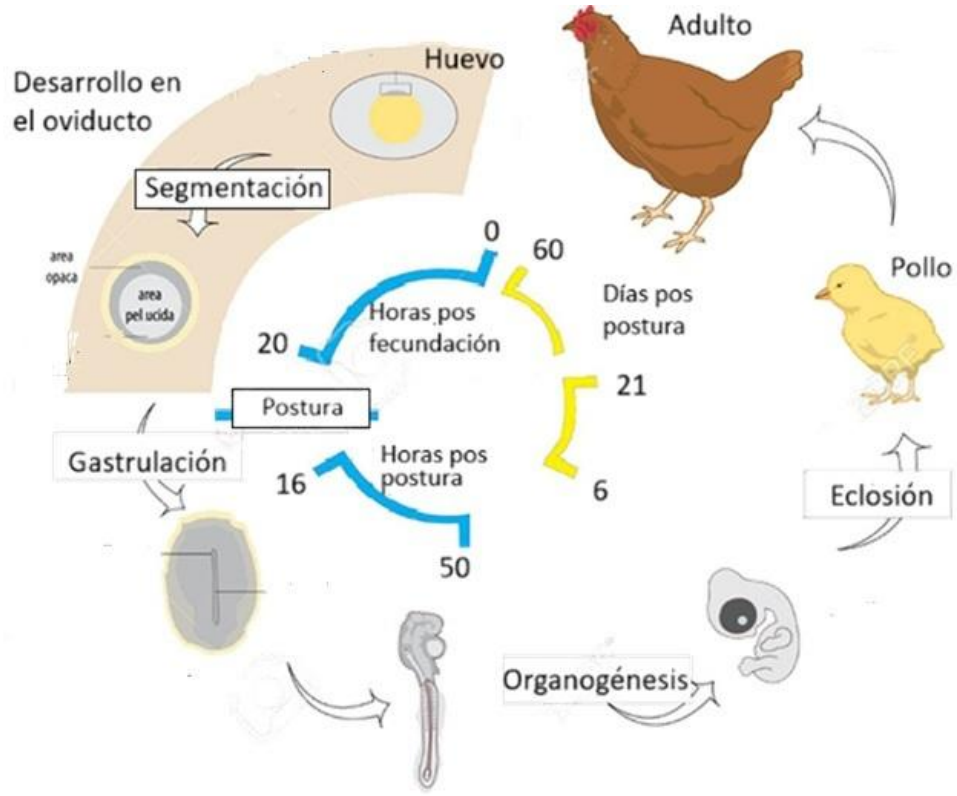


Figura 1. Ciclo vital del pollo. Imagen descargada y adaptada de Chiu-Lan Hsieh et al; 2015. https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.10.015.

1. Sistema reproductor de la hembra *Gallus gallus*

Está formado por el **ovario** y el **oviducto** (fig. 2 y 3). El ovario izquierdo está desarrollado y activo funcionalmente en la mayoría de las especies de aves, y posee folículos en diferentes etapas de desarrollo hasta que maduran y se produce la ovulación. Estas estructuras le aportan al ovario un aspecto irregular, que en hembras adultas tiene forma de racimo de uvas. El oviducto es un tubo largo dividido en 5 secciones que se denominan, desde la más cercana al ovario a la más distal: infundíbulo, *magnum*, istmo, útero, y vagina.

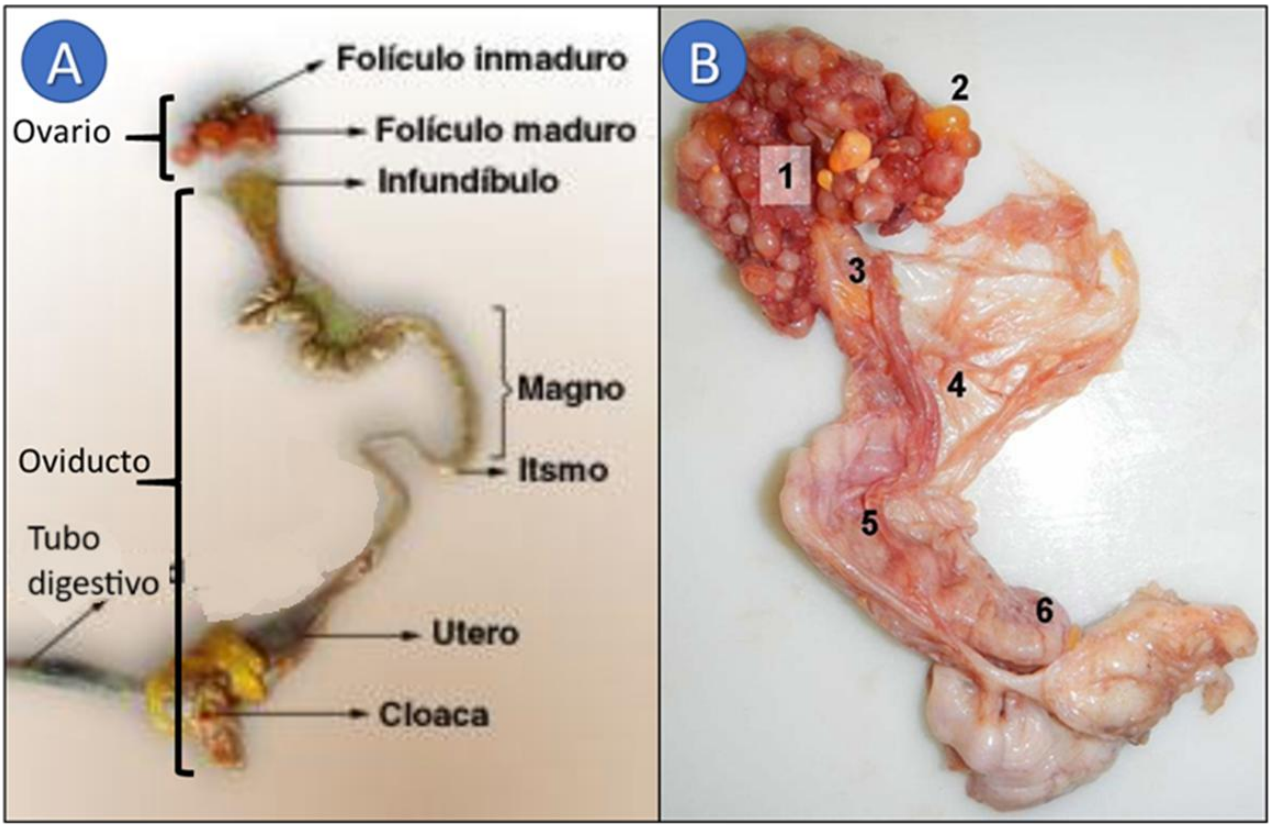


Figura 2. Sistema reproductor de la gallina. Ovario y oviducto. En B, en el ovario (1) se observan varios folículos en desarrollo de diferente tamaño y coloración (2). Se señalan el infundíbulo (3), el *magnum* (4), el istmo (5) y el útero (6).

El **infundíbulo** es la primera parte del oviducto. En este sector el ovocito secundario permanece durante unos 15-20 min y es el sitio donde se produce la fecundación. Además, se forma la membrana perivitelina externa que rodea al ovocito fecundado (la membrana perivitelina interna se forma en el ovario). El ***magnum*** es la porción más extensa del oviducto, posee abundantes glándulas que elaboran la albúmina del huevo (la "clara"), proceso que realiza en 3 h aproximadamente. El **istmo** es una porción estrecha y corta (aprox. 10 cm). El tránsito por el istmo dura alrededor de 1 h y allí ocurre la primera división de la segmentación. Sus glándulas producen cubiertas adicionales del huevo, las membranas testáceas interna y externa, y más distalmente comienza el depósito de las sales de calcio de la cáscara. En el **útero**, el huevo permanece entre 20-22 h y es el sitio donde finaliza el depósito de las sales calcio. En este sector, además, se hidrata la albúmina. Finalmente, el huevo pasa por la **vagina**, donde es rodeado por la cutícula, una delgada capa protectora. La vagina desemboca en la **cloaca** y desde allí el huevo es expulsado al exterior (postura o puesta del huevo). Por lo tanto, una gallina en postura tarda poco más de un día en poner 1 huevo.

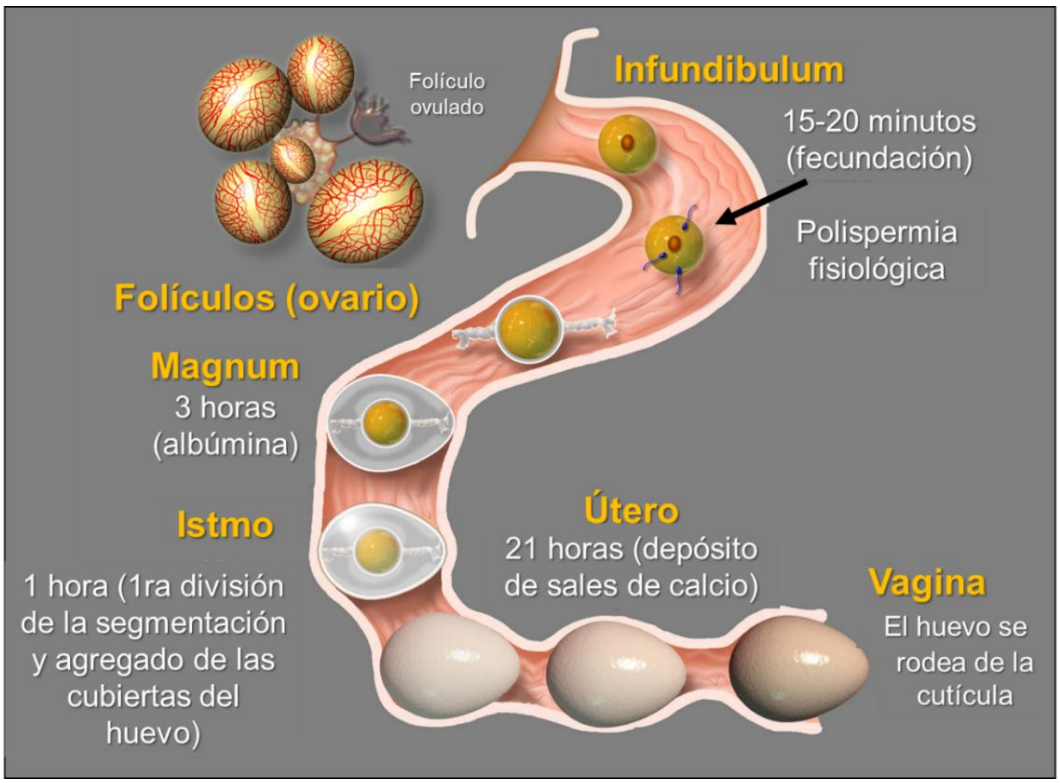


Figura 3. Esquema del sistema reproductor de la gallina con la descripción de algunos de los procesos que ocurren en diferentes regiones y el tiempo aproximado que lleva el tránsito por cada región. Imagen adaptada de: https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/13-avian-female-reproductive-tract/

Sistema reproductor del macho de las aves

Está formado por un par de **testículos**, cada uno de ellos desemboca en un **epidídimo** corto al que continúa un **conducto deferente** muy contorneado. Los conductos deferentes desembocan en el urodeo de la cloaca (fig. 4). A diferencia de lo que ocurre en los mamíferos, el sistema reproductor del macho de las aves carece de glándulas anexas. La mayoría de las aves, a diferencia de las restantes clases de animales con fecundación interna, carecen de órganos copuladores. En estas aves la cópula y la transferencia de esperma ocurren por yuxtaposición de las cloacas protruidas del macho y de la hembra. La presencia de un verdadero órgano copulador, que se aloja en la cloaca, solo se ha encontrado en escasas especies de aves actuales: avestruces, ñandúes, emúes, kiwis, casuarios y inambúes o perdices, como también en las anseriformes (por ejemplo, los patos).

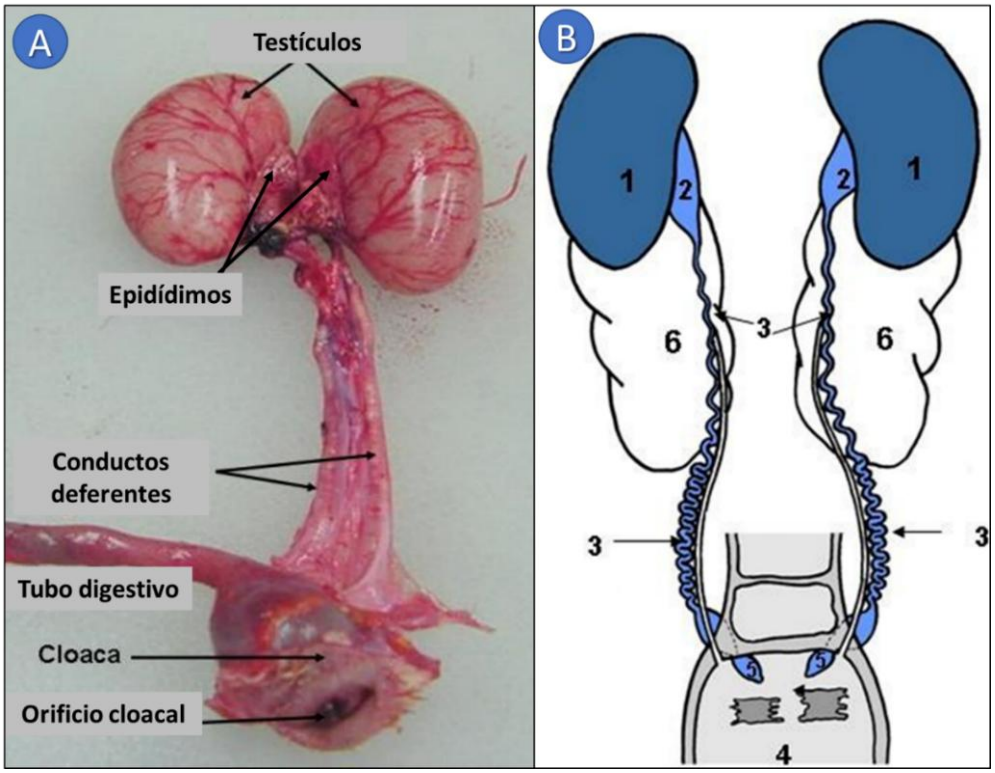


Figura 4. Sistema reproductor del gallo. En A aspecto anatómico y en B esquema de: testículos (1), epidídimos (2), conductos deferentes (3), urodeo (4, observado en un corte horizontal de la pared cloacal, a la altura de la desembocadura de los uréteres), conductos eyaculadores (5), riñones (6). Ilustración cortesía Med. Vet. P. F. Andrés Laube.

Fecundación en las aves

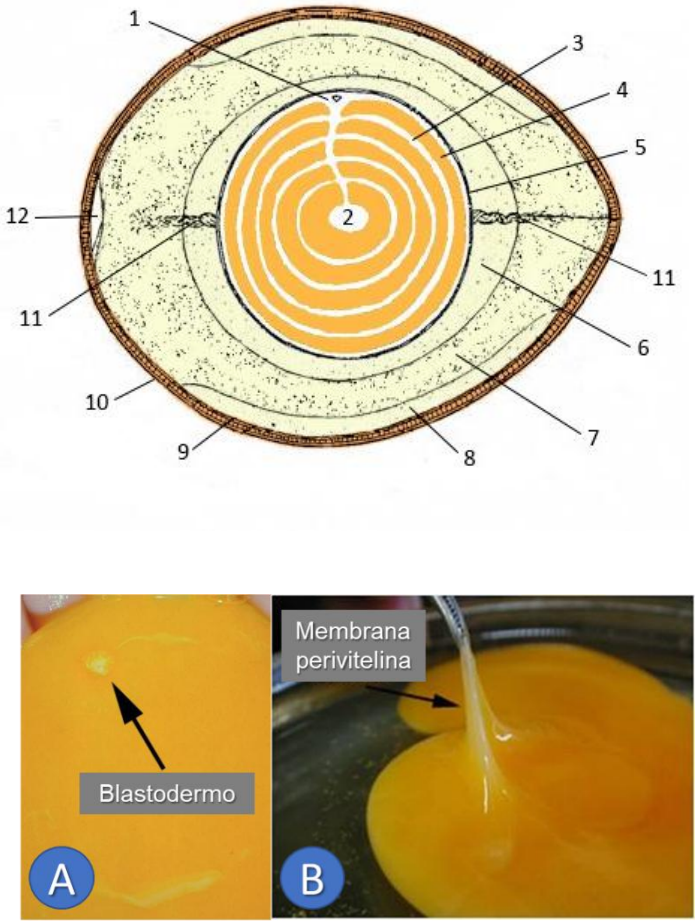
Es oportuno recordar que la **gameta** femenina de las aves es una célula de gran tamaño que contiene abundante vitelo (corresponde a lo que cotidianamente denominamos **yema** del huevo). La fecundación ocurre antes de que el ovocito secundario quede rodeado por la membrana perivitelina externa, por lo que los espermatozoides deben encontrarse en el lugar del oviducto donde se producirá la fecundación (infundíbulo) antes que llegue el ovocito (fig. 3). Los espermatozoides pueden permanecer en reserva durante varios días, manteniendo la capacidad fecundante durante un tiempo más prolongado que en los mamíferos. Por este motivo, una sola cópula es suficiente para que la gallina ponga huevos fértiles durante varios días seguidos.

En las aves, la **polispermia** es **fisiológica**, por lo tanto, más de un espermatozoide penetra en cada ovocito secundario, pero sólo uno de ellos aporta su núcleo, que migrará hacia el núcleo del ovocito y se fusionará con él. En el momento en que este proceso ocurre, se produce la lisis de los espermatozoides restantes.

Estructura del huevo de ave en el momento de la postura

En este texto se utiliza la palabra **"huevo"** para referirse, exclusivamente, a la estructura producida por la hembra ovípara, rodeada de una cáscara, que contiene al embrión (si se trata de un huevo fecundado o fertilizado) y sustancias nutricias, como el vitelo (yema) y albúmina (clara). En el momento de la postura,

el huevo de las aves está formado por varias capas protectoras que le proveen al embrión un medio ambiente acuoso donde desarrollarse, al tiempo que lo protege de daños, depredadores y organismos patógenos; y, además, permite el intercambio de gases respiratorios. Sus partes principales se pueden reconocer en la figura 5 y son:



Referencias:

1. **Blastodermo** o disco germinal (foto A): pequeña zona sobre el vitelo donde comienza el desarrollo embrionario.
2. **Latebra**: acúmulo de vitelo blanco.
3. **Vitelo blanco**: contiene proteínas.
4. **Vitelo amarillo**: contiene lípidos, vitaminas y minerales; es la fuente principal de nutrientes para el embrión.
5. **Membrana perivitelina externa** (foto B).
6. **Albúmina (6) líquida interna (6), densa (7) y líquida externa (8)**. La albúmina (o "clara") contiene proteínas y agua. Rodea al vitelo y al pollito en desarrollo; también sirve como fuente de nutrientes y amortiguación.
9. **Cáscara o cascarón**. Estructura dura, compuesta principalmente por carbonato de calcio. Protege el contenido y permite el intercambio gaseoso a través de poros.
10. **Cutícula**.
11. **Chalazas**. Son cordones retorcidos de albúmina densa que mantienen al vitelo centrado dentro del huevo.
12. **Cámara de aire**. Espacio formado entre las membranas testáceas externa e interna en el polo romo del huevo, que se agranda con el tiempo.

Figura 5. Esquema de la estructura del huevo de gallina fecundado en un corte longitudinal. Fotografías A y B de un huevo fecundado que muestra el blastodermo y la membrana perivitelina respectivamente (descargadas de: https://www.unioviedo.es/morfologia/asignatu/biologia/embriologia/Library/Pract09.htm)

La **cáscara** se encuentra internamente adherida a las **membranas testáceas** y está compuesta mayoritariamente por cristales de calcita, una de las formas cristalinas del carbonato de calcio; en menor proporción se encuentra un entramado de materia orgánica. La cáscara es de vital importancia para el embrión. Está atravesada por numerosos poros que forman túneles entre los cristales y permiten el intercambio gaseoso entre el interior y el exterior, que son especialmente numerosos en la zona del extremo romo del huevo, donde se encuentra la cámara de aire. Por otra parte, la cáscara aporta el calcio necesario para la formación del esqueleto del embrión. Por fuera de la cáscara hay una membrana delgada denominada **cutícula**. La principal función es tapar los poros, de manera que actúa como una capa protectora contra el ingreso de microorganismos y la pérdida de agua, pero permite el pasaje de gases. Esta cutícula va desapareciendo a medida que transcurre la incubación.

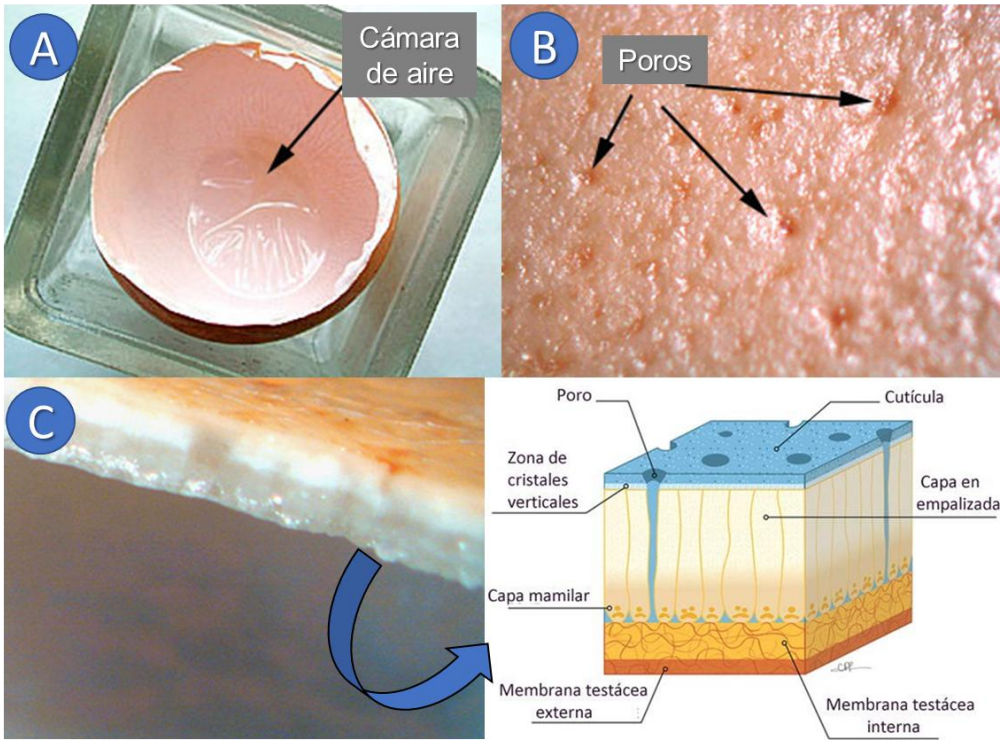


Figura 6. En A, B y C fotografías de la cáscara del huevo de gallina vista con lupa, descargadas de: https://www.unioviedo.es/morfologia/asignatu/biologia/embriologia/Library/Pract09.htm. A la derecha de C se muestra un esquema de la estructura de la cáscara.

2. Segmentación

La cigota de las aves contiene una gran cantidad de vitelo y se clasifica como **polilecítica**. En cuanto a la distribución del vitelo es **telolecítica fuerte**, en la que el citoplasma libre de vitelo está limitado solamente a un área de 2 o 3 mm, denominada blastodermo, donde ocurre la segmentación.

En su descenso por el oviducto, la cigota comienza la etapa de segmentación, 5 h después de la fecundación. A partir de aquí se sucederán divisiones celulares sin pausa que convertirán una única célula en un organismo pluricelular. Para cuando ocurre la postura del huevo en el medio ambiente, ya ha finalizado la segmentación. El embrión continúa su desarrollo dentro del huevo, el cual requiere ser incubado a una temperatura adecuada durante 21 días (gallina doméstica).

La segmentación origina un disco de varias células de grosor en el polo animal, el **blastodermo**. Debido a la gran cantidad de vitelo, la segmentación es **meroblástica o parcial,** ya que la cigota -en la primera división- y las bastómeras -en las siguientes divisiones- se dividen de manera incompleta, por lo que no hay límites entre su citoplasma y el vitelo. Estas divisiones ocurren solo en el polo animal. Como esta sucesión de divisiones se realiza en un área que tiene forma de disco, la segmentación recibe el nombre de **discoidea** (fig. 7). Las blastómeras ubicadas centralmente en ese disco aumentan su cantidad rápidamente y quedan bien delimitadas entre sí por la membrana plasmática. Mientras tanto, alrededor de ellas se ubican células que se continúan con el vitelo.

El estadio de mórula es de corta duración. Casi inmediatamente después de su formación, comienza una reorganización celular y se forma la blástula. En este momento las blastómeras superficiales quedan separadas del vitelo por una hendidura virtual. Las células superficiales siguen dividiéndose; la cavidad

virtual se llena de líquido y constituye una cavidad real: la **cavidad subgerminal** o **blastocele primario**. Este proceso ocurre porque las células del blastodermo absorben agua a partir de la albúmina y secretan fluidos entre ellas y el vitelo. El embrión ha alcanzado el estadio de **blástula primaria** (fig. 7 y 8).

El blastodermo, desde el momento en que aparece el blastocele primario, posee dos regiones bien delimitadas: el **área pelúcida** y el **área opaca**. El área pelúcida corresponde a la parte central del blastodermo; al encontrarse sobre el blastocele primario es translúcida. El área opaca corresponde a la capa de blastómeras periféricas que, como no poseen una cavidad debajo, se observa más oscura (fig. 8 B).

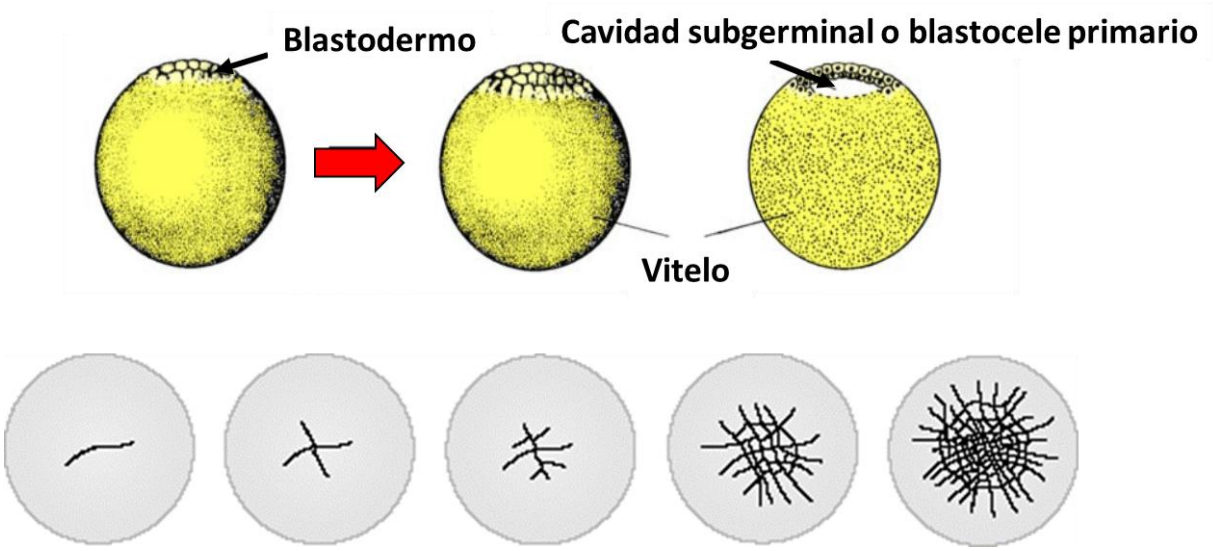


Figura 7. Segmentación meroblástica discoidea del huevo de ave. Arriba vista de una sección longitudinal en donde se reconocen el blastodermo y la cavidad subgerminal o blastocele primario. Abajo se observan los diferentes surcos de segmentación en una vista desde el polo animal. El primer surco de segmentación aparece en el centro del blastodermo. El segundo es meridional, pero perpendicular al primero. De esta manera quedan conformadas cuatro blastómeras que tienen continuidad con el vitelo. El tercer surco ocurre en dos planos verticales (doble vertical) y el embrión queda formado por ocho blastómeras. El cuarto clivaje, sigue planos verticales de disposición irregular, lo que da la apariencia de un surco circular. Las células que se encuentran en el centro son las únicas que tienen límites entre sí, pero no con el vitelo, las blastómeras periféricas se continúan con el vitelo sin un límite preciso. En las divisiones siguientes, el huso mitótico sufre una reorientación por lo que las nuevas divisiones ocurren en dos planos: uno superficial y otro profundo.

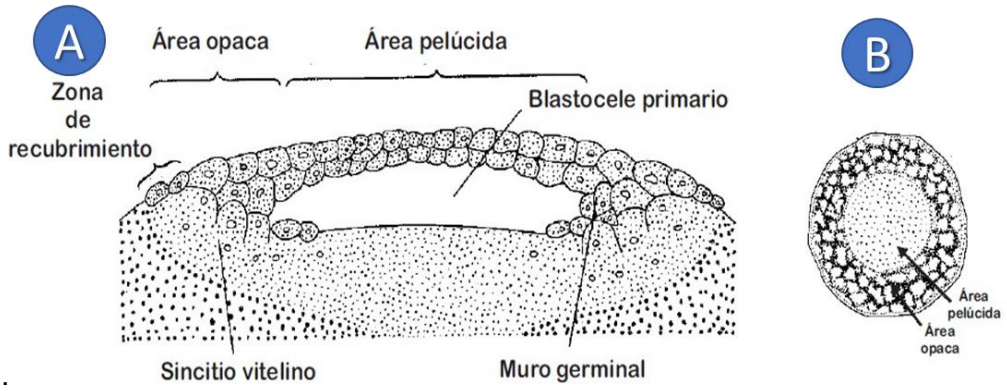


Figura 8. Formación de la blástula primaria. En A se observa el blastodermo en un corte transversal. En B se observa el área pelúcida y el área opaca vista desde la superficie del polo animal.

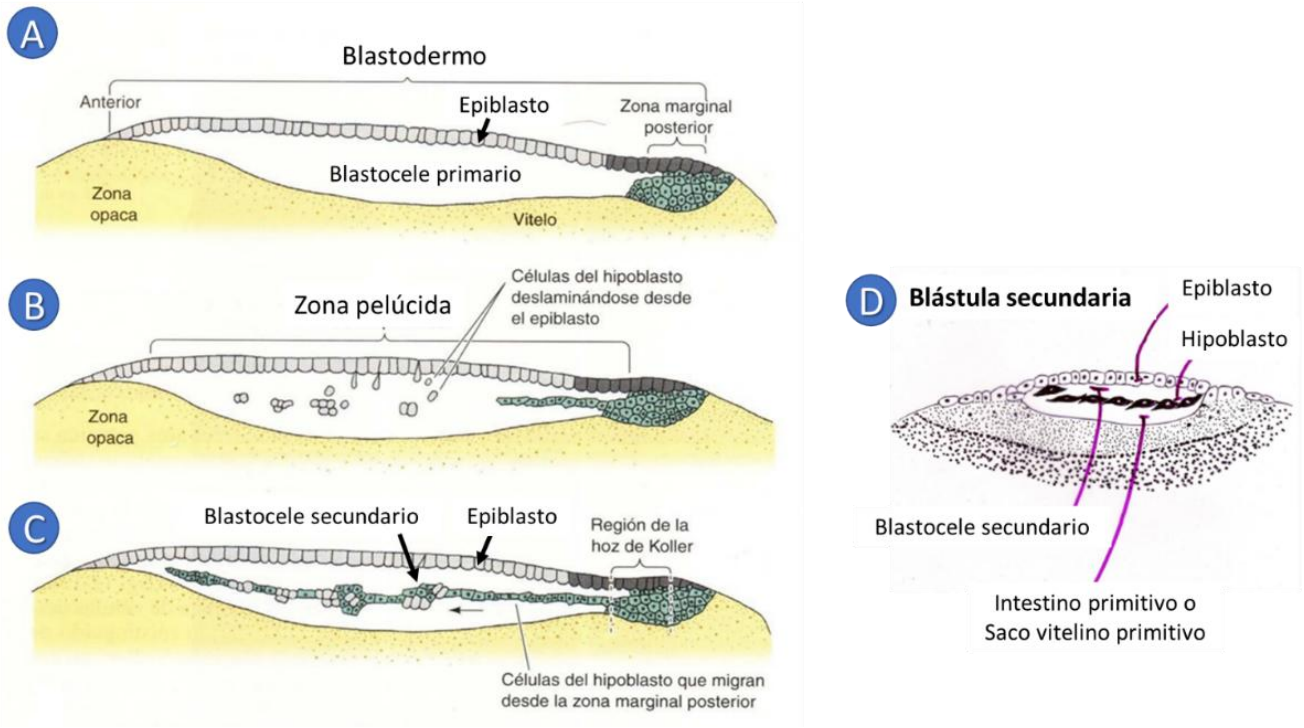


Figura 9. Formación de la blástula secundaria. La mayoría de las células se mantienen en la superficie del blastodermo y constituyen el epiblasto En A, B y C se esquematiza la migración de algunas de ellas que, junto con las provenientes de la hoz de Koller (una región en forma de medialuna) forman el hipoblasto. El embrión en este estadio (blástula secundaria, D) ya no tiene una única cavidad sino dos cavidades: entre el epiblasto y el hipoblasto el blastocele secundario y por debajo del hipoblasto y por encima del vitelo el intestino primitivo o saco vitelino primitivo.

3. Gastrulación

La gastrulación se inicia en las primeras horas de la incubación. Durante esta etapa predominan los movimientos celulares. Este es uno de los períodos más críticos del desarrollo, ya que su control deja de depender del genoma materno (a partir de ARNm y proteínas acumulados en el ovocito) y pasa a estar regulado por la expresión del genoma embrionario. El embrión comienza a alargarse. Transcurridas 12 h de incubación ocurre la formación de una estructura denominada **línea primitiva** o **estría primitiva**, que se origina a partir del aumento de altura de las células del epiblasto en la zona marginal posterior del embrión (fig. 10). Esta se extiende hasta la mitad del área pelúcida y forma un surco en la cara dorsal del epiblasto (surco primitivo). La línea primitiva, presente en reptiles, aves y mamíferos, es un sitio de movimientos celulares que son fundamentales para la organización de las hojas embrionarias. Las células que se encuentran en cercanías de la línea primitiva cambian su forma, pierden sus uniones y migran a través del surco primitivo. La dirección de la línea primitiva es la primera indicación visible del eje cráneo-caudal del embrión.

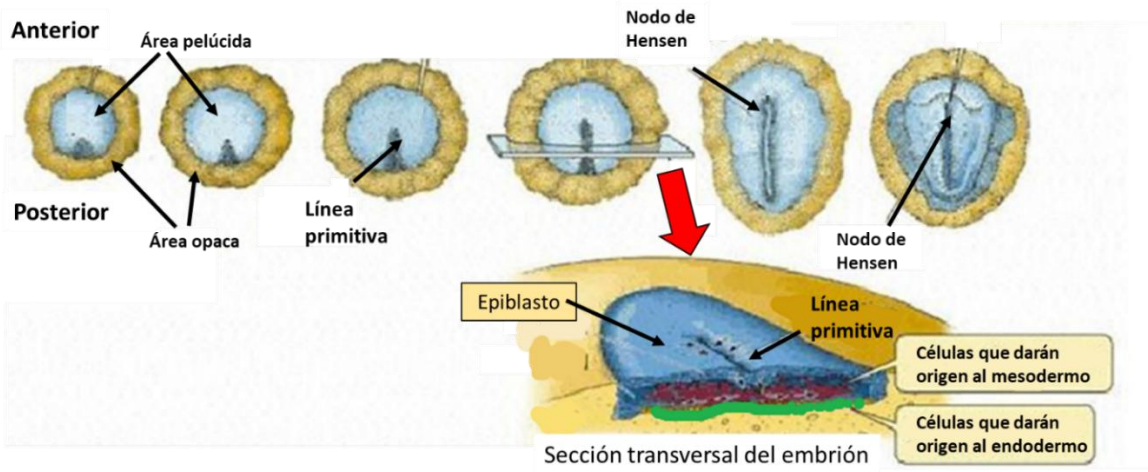


Figura 10. Formación de la línea primitiva en el embrión de pollo. Los esquemas superiores muestran vistas dorsales y abajo se muestra una vista de un corte transversal del embrión.

En el extremo cefálico de la línea primitiva, un grupo de células forma un engrosamiento que se conoce con el nombre de **nodo** o **nódulo de Hensen**. En el centro de este nodo se encuentra una depresión con forma de embudo denominada fosita primitiva. Una vez establecida la línea primitiva y el nodo de Hensen, estas dos estructuras servirán como un pasadizo por donde ingresarán las células del epiblasto para conformar las otras hojas embrionarias. Los movimientos que se mencionan a continuación ocurren en forma simultánea, aunque para su mejor comprensión se describirán secuencialmente. Las células del epiblasto experimentan una transición epitelio mesenquimática, como se comentó en APO 11. Como parte de este mecanismo degradan la lámina basal, se desensamblan las uniones célula-célula y se establecen uniones temporarias con la matriz extracelular. Las primeras células que migran a través de la línea primitiva van a diferenciarse a **células endodérmicas embrionarias**, desplazan a las células del hipoblasto, que quedan restringidas a la porción anterior del área pelúcida. El movimiento de células individuales través de la línea primitiva se denomina **ingresión** (fig. 11). De la misma manera, otro grupo de células migra entre el endodermo y el epiblasto y constituye así el **mesodermo**. Las células que se mantienen en la superficie del epiblasto constituyen el **ectodermo**.

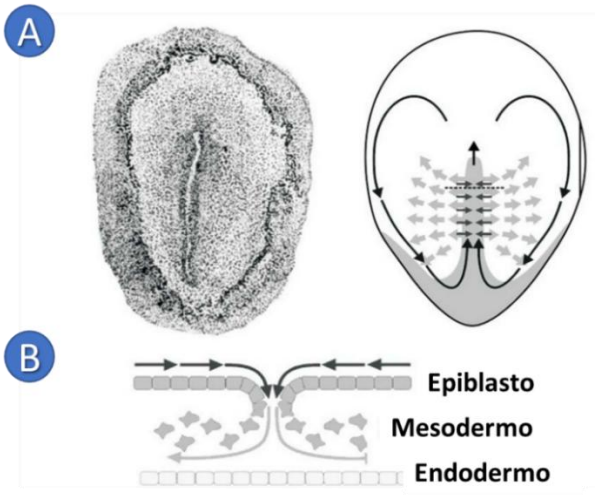


Figura 11. A. Embrión de pollo observado desde la superficie dorsal; se indican con flechas los movimientos celulares que ocurren a partir de la línea primitiva y el nodo de Hensen. B. Corte transversal del embrión a la altura de la línea de puntos señalada en A (imagen derecha).

Las primeras células que se incorporan a través del nodo de Hensen migran hacia el extremo craneal y forman el endodermo cefálico. Las siguientes células que ingresan se mantienen entre el epiblasto y el endodermo y originan hacia la región craneal a la **placa precordal** (mesodermo). A medida que esto ocurre se forma la **notocorda**, que constituirá el eje del embrión desde este momento (mesodermo axial), hasta la formación de la columna vertebral. Cuando el nodo de Hensen llega a su extremo más caudal, todas las células del epiblasto se han diferenciado, por lo tanto, en este momento queda constituido un **embrión tridérmico**. Tanto en los embriones de las aves como en los de mamíferos el desarrollo es más avanzado desde el extremo cefálico hacia el extremo caudal. (por ejemplo, cuando las células del extremo cefálico comienzan la neurulación, las del extremo caudal recién están experimentando la gastrulación). En este momento del desarrollo es posible trazar un mapa de **territorios presuntivos** o mapas de destino del embrión de pollo.

4. Neurulación

El desarrollo temprano de los órganos del sistema nervioso ocurre simultáneamente con la formación del mesodermo. En la etapa de neurulación, la **inducción** es el mecanismo del desarrollo más saliente. La inducción primaria es realizada por la notocorda sobre el ectodermo dorsal suprayacente que, como consecuencia de esta inducción, se convertirá en ectodermo neural. Estas células son más altas que las células restantes del ectodermo y forman una zona engrosada que se denomina **placa neural** (fig. 12). Luego, las células de la placa neural adquieren forma prismática con su porción apical más estrecha que la porción basal. El estrechamiento apical de las células de la placa neural origina la formación de un surco con forma de U, el **surco neural**, en cuyos bordes se forman los **pliegues neurales**. Los pliegues neurales convergen en la línea media fusionándose finalmente en la región dorsal y forma el **tubo neural** (fig. 12).

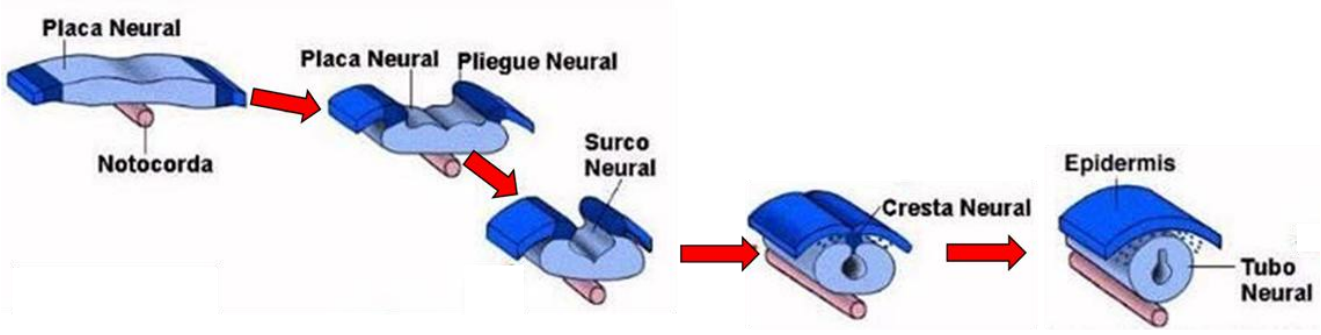


Figura 12. Neurulación. Formación del tubo neural a partir de la interacción entre el ectodermo neural y la notocorda.

En los pollos, el cierre del tubo neural no se produce simultáneamente en toda su longitud, sino que es iniciado a la altura del futuro cerebro medio y, a modo de cierre de cremallera, se dirige en ambas direcciones a lo largo del tronco. Los extremos abiertos del tubo neural se llaman **neuroporo craneal** y **neuroporo caudal**. Cuando ellos se cierran, la cavidad del tubo neural queda completamente aislada. A lo largo del tubo neural, en el límite entre el ectodermo neural y no neural, hay células que experimentan transición epitelio-mesenquimática, se separan y migran hacia diferentes destinos. Estas se denominan células de las **crestas neurales**. El ectodermo cubre por completo a las estructuras neurales y dará origen a la capa superficial de la piel: la epidermis. Mientras el tubo neural se está formando, en el mesodermo

comienzan a diferenciarse distintos sectores, hacia los lados de la notocorda y del tubo neural. Allí se localizan gruesas bandas de células mesodérmicas que formarán el **mesodermo paraxial o somítico;** lateralmente se encuentra el **mesodermo intermedio**, que dará origen a los sistemas reproductor y urinario por interacciones con el mesodermo paraxial. Finalmente, a los lados del mesodermo intermedio se encuentran las láminas del **mesodermo lateral** (fig. 13).

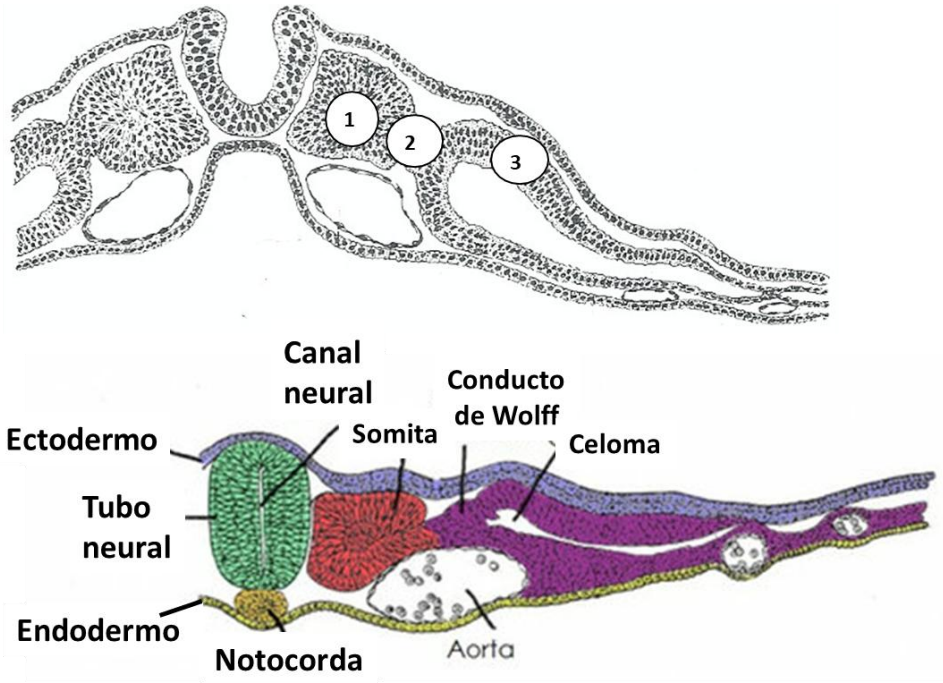


Figura 13. Esquemas de la sección transversal de un embrión. 1: mesodermo paraxial o somítico. 2: mesodermo intermedio. 3: mesodermo lateral (originará a las hojas parietal y al visceral; entre ambas se ubica el celoma.

El **mesodermo paraxial** se separa en bloques de células denominados **somitas**, que siguen el eje longitudinal del embrión al igual que el tubo neural y la notocorda. La influencia inductora del tubo neural y la notocorda sobre las somitas promueve que las células de su zona **medioventral** se dividan por mitosis, cambien su forma y se transformen en un mesénquima secundario llamado **esclerótomo**; estas células darán origen a las vértebras, los discos intervertebrales, las costillas y las escápulas. El resto de la somita es el **dermamiotomo**. Este originará el **miotomo**, que formará la musculatura del cuerpo y las extremidades, y el **dermatomo**, que constituirá la capa de la piel llamada dermis (fig. 14). La cantidad de somitas es el mejor indicador de la edad embrionaria, ya que las somitas se desarrollan en forma regular. Además, es característica de cada especie. Por ejemplo, al cabo de 2 días después de la postura del huevo, el embrión de pollo ha alcanzado el estadio de 20 somitas.

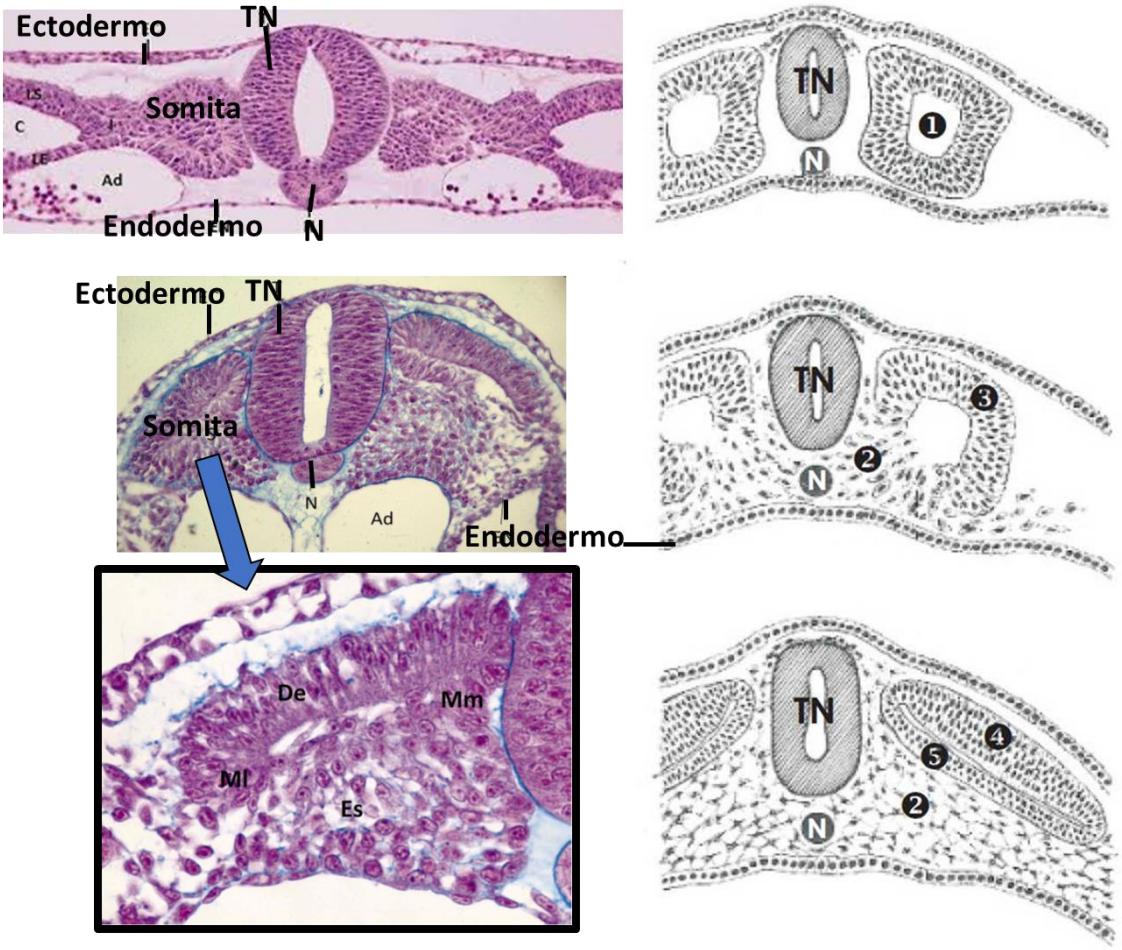


Figura 14. Sección transversal de un embrión trilaminar de pollo. A la izquierda micrografías y a la derecha esquemas. 1: Somitas. 2: Esclerótomo (Es). 3: Dermamiotomo. 4. Dermatomo (De). 5: Miotomo, Mm (medial) y Ml (lateral). TN: Tubo neural. N: Notocorda. Ad: Aortas dorsales. Micrografías descargadas de: Rojas, M. & Smok, C. Modelando el cuerpo del embrión durante el periodo somático. Int. J. Med. Surg. Sci., 1(1):57-62, 20

Del **mesodermo intermedio** derivan la mayor parte de los órganos genitales y urinarios. El **mesodermo lateral** está constituido por dos hojas a cada lado del embrión: una hoja dorsal y una hoja ventral (fig. 13 y 15). La hoja dorsal es el **mesodermo somático** o **parietal**, subyace al ectodermo y junto a él forma la **somatopleura**. La hoja ventral es el **mesodermo esplácnico** o **visceral**, junto con el endodermo, al que rodea, forma la **esplacnopleura**. El espacio entre las dos capas se convierte en la cavidad corporal, el **celoma intraembrionario**.

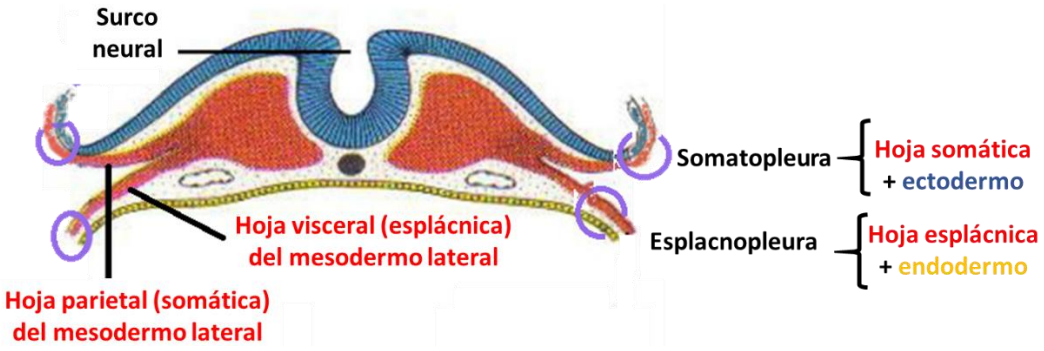


Figura 15. Sección transversal de un embrión trilaminar de pollo. Derivados del mesodermo lateral.

Los plegamientos que experimenta el embrión en esta etapa producen que los lados derecho e izquierdo del celoma se fusionen formando una cavidad única. En los embriones tempranos de pollo la somatopleura y la esplacnopleura se extienden periféricamente, rodean al vitelo más allá de la región que constituye el cuerpo del embrión y forman el mesodermo extraembrionario, que limita el celoma extraembrionario. Como en un comienzo el embrión no tiene límites definidos que lo separen de las estructuras extraembrionarias, las membranas embrionarias y extraembrionarias son continuas entre sí. A medida que la neurulación avanza, el embrión se pliega cráneo-caudalmente y dorso-ventralmente. Estos pliegues separan al embrión del vitelo y delimitan qué áreas serán embrionarias y cuáles extraembrionarias. El primero que aparece es el pliegue subcefálico que separa la cabeza del resto del cuerpo.

Desarrollo temprano de los mamíferos

1. Caracterización de los mamíferos prototerios y terios

La clase de los mamíferos actuales comprende dos subclases: Prototheria (prototerios) y Theria (terios).

La subclase de los prototerios comprende al orden Monotremata (monotremas), en el que se agrupan los mamíferos ovíparos. Las gametas femeninas son telolecíticas fuerte y megalecíticas. El huevo está rodeado por una cubierta porosa y flexible. Aunque poseen glándulas mamarias, los monotremas carecen de pezones para dar de mamar a sus crías; en su lugar, la leche sale a través de poros de los que la cría lame directamente. Los monotremas son originarios de Australia, Tasmania y Nueva Guinea. Actualmente están representados por el ornitorrinco y el equidna[18].

La subclase de los **terios** (vivíparos) incluye a los **metaterios** y los **euterios**. Los **metaterios**, desde el punto de vista reproductivo, se caracterizan por un desarrollo intrauterino breve y una placenta sencilla, de tipo coriovitelina en la mayoría de ellos. Las gametas femeninas son oligolecíticas, pero contienen más reservas vitelinas que en los euterios. Estos animales nacen mientras aún son embriones, aunque algunos órganos se desarrollan antes que en otros mamíferos, de manera que son capaces de subir al marsupio o bolsa con sus extremidades delanteras y sin ayuda de la madre. Las crías recién nacidas pesan menos de un gramo y completan su desarrollo adheridos a los pezones de la madre en el interior del marsupio. Ejemplos de mamíferos metaterios son los canguros de Oceanía y las comadrejas americanas.

[18] Imágenes descargadas de Internet: https://www.abc.net.au/news/2023-10-23/rescuer-reunites-with-echidna-months-after-saving-him-from-flood/102992130?utm_campaign=abc_news_web&utm_content=link&utm_medium=content_shared&utm_source=abc_news_web

A diferencia de las otras clases de amniotas, como las aves, los reptiles y los metaterios, los mamíferos **euterios** poseen un largo periodo de desarrollo de la cría dentro del sistema reproductor de la hembra (en el útero) y durante esta etapa, el nuevo individuo en desarrollo se conecta con su madre a través de un órgano mixto materno-fetal complejo llamado **placenta**. En los mamíferos euterios la fecundación conduce a la formación de una cigota de tipo **oligolecítica** e **isolecítica** (escaso vitelo distribuido de forma homogénea). La reducción del contenido de vitelo durante la evolución se relaciona con la adquisición de una placenta que provee al embrión oxígeno y nutrientes y le permite eliminar sus desechos. La placenta corialantoidea es la variedad definitiva en todos los euterios.

2. Segmentación

Una vez formada la cigota, rápida y sistemáticamente comienza a dividirse y se forman nuevas células llamadas blastómeras. La segmentación es de tipo **holoblástica igual** y **rotacional**. Los surcos de segmentación se extienden a través de la totalidad de la cigota y se producen blastómeras de tamaño similar. La segmentación de los mamíferos es **lenta**. En algunos anfibios toda la etapa de segmentación tiene una duración de 30 h, mientras que en el mismo periodo un embrión humano, por ejemplo, solo ha realizado la primera división. En este tipo de segmentación holoblástica rotacional el primer plano de segmentación es meridional y origina dos blastómeras (fig. 16, plano I). En la segunda segmentación, una de las blastómeras se divide en un plano meridional (plano II A) y la otra blastómera lo hace en un plano ecuatorial (plano II B).

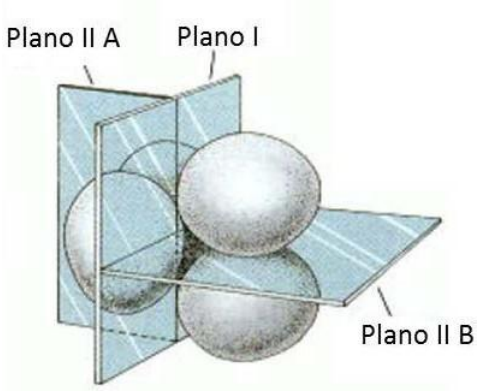


Figura 16. Segmentación holoblástica rotacional de mamíferos euterios.

Otra característica destacable de la segmentación de los mamíferos es la marcada **asincronía** en las divisiones celulares tempranas. No todas las blastómeras se dividen de forma simultánea, por lo tanto, en un momento dado un embrión puede tener tres, cinco o siete células.

En estos primeros estadios de segmentación, las células son totipotenciales. Algunos procedimientos utilizados en biotecnología de la reproducción se basan en esta totipotencialidad: la separación de las blastómeras en esta etapa permite obtener un individuo completo a partir de cada una de ellas. Por otra parte, la separación de blastómeras es uno de los procesos que, de manera natural, puede dar origen a gemelos.

Durante toda esta etapa, el embrión permanece rodeado por la zona pelúcida; dentro de ella persisten los corpúsculos polares y las blastómeras están organizadas de forma laxa, dejando espacios entre sí. Por este motivo, este estadio se denomina **mórula laxa**. Luego de la tercera segmentación, las blastómeras

comienzan a experimentar cambios. Las células situadas más externamente toman contacto con secreciones de la trompa uterina, se aplanan y adquieren **uniones ocluyentes** y **adherentes** que impiden el libre paso de sustancias hacia el interior. Por otra parte, las blastómeras que se encuentran más internamente expresan ciertas proteínas de adhesión celular, como las E-cadherinas; comienzan a agruparse y forman uniones nexo que permiten el paso de iones y pequeñas moléculas entre ellas. Este proceso de denomina **compactación** y ocurre a partir del estadio de ocho células. Así se forma una **mórula compacta**, que consiste en un pequeño grupo de células internas cuboides rodeadas por una capa de células externas planas (fig. 17).

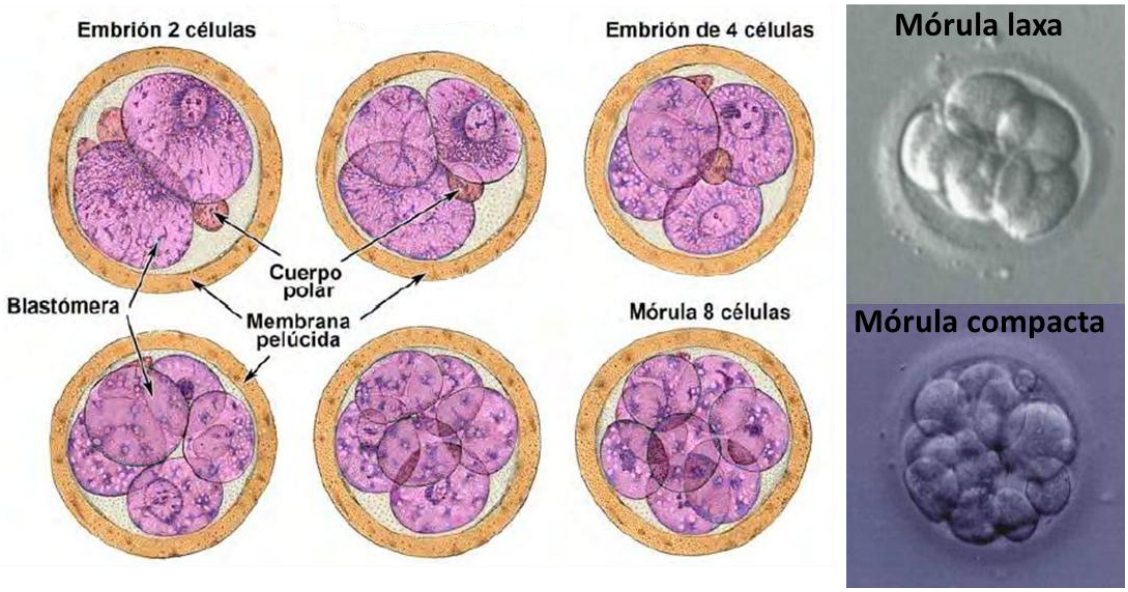


Figura 17. Segmentación de embrión de mamíferos. Estadios de mórula laxa y compacta.

La mayoría de las células descendientes de las células externas de la mórula compacta constituyen el **trofoblasto**, que luego formarán estructuras extraembrionarias. Las células más internas constituyen el **embrioblasto**.

Las células del trofoblasto adquieren moléculas transportadoras en su membrana que determinan la entrada de Na^{+2} a la mórula; como consecuencia de la entrada de este catión ingresa agua y comienzan a formarse pequeñas cavidades que al final confluyen para generar una gran cavidad única: el **blastocele**. Este proceso se denomina cavitación y, en ese momento, el embrión pasa a ser un **blastocisto** en que el trofoblasto ha quedado como una capa celular periférica que dará origen únicamente a componentes de dos anexos embrionarios, el corion y el amnios; mientras tanto, el embrioblasto se ha desplazado a uno de los polos del embrión y por la forma en que se han reunido las células se denomina también **macizo celular interno** o **botón embrionario** (fig. 18). El embrioblasto originará a todas las células del embrión y parte de las de sus anexos, mientras que el trofoblasto formará componentes placentarios. En este momento se ha establecido el primero de los ejes corporales: el **eje dorso ventral**, las células que contactan con el blastocele serán ventrales, mientras que las opuestas serán dorsales.

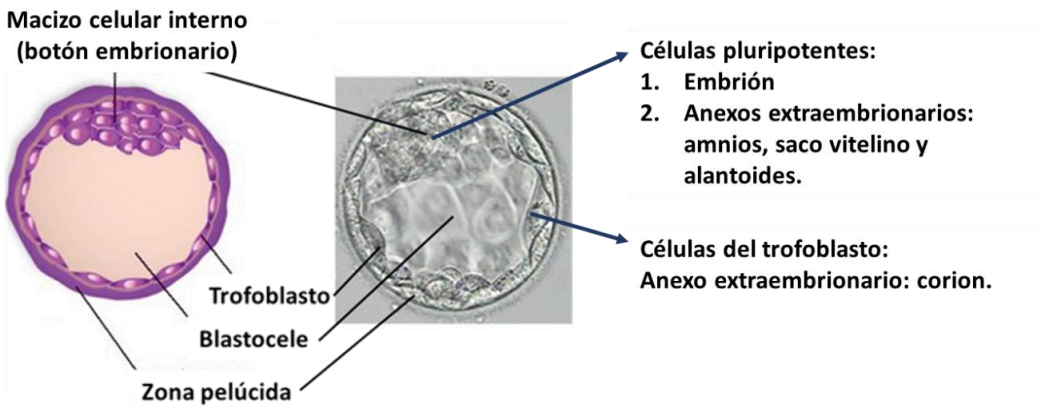


Figura 18. Blastocisto humano de cinco días. Se señalan sus componentes y los derivados.

De esta manera ocurre la **primera determinación** y **diferenciación** en el embrión y se originan dos tipos celulares diferenciados: las células del trofoblasto, y las del macizo celular interno. Estas últimas son ahora células pluripotenciales porque pueden formar todos los tipos celulares del cuerpo, pero ya no formarán células del trofoblasto.

Las divisiones celulares de la segmentación ocurren durante la migración de la cigota por el oviducto hacia el útero, en donde se producirá la **implantación**. Dependiendo de la especie, el embrión alcanza el **útero** en un estadio que varía entre las 16 y las 32 células. El embrión permanece dentro de la zona pelúcida que evita su adhesión a la pared del oviducto y su implantación prematura en este órgano hasta la formación del blastocisto. Cuando el embrión alcanza el útero se produce la **eclosión** o ***hatching*** (en inglés, por la analogía con la salida del pollito del huevo), el embrión sale de la zona pelúcida, queda libre en la luz uterina y puede adherirse a la pared del útero. En la membrana plasmática de las células del trofoblasto se encuentran proteasas que degradan la zona pelúcida y permiten la eclosión del blastocisto. Una vez en contacto con el revestimiento interno uterino (endometrio), el trofoblasto secreta otro grupo de proteasas que actúan sobre los tejidos uterinos, permitiéndole al blastocisto **implantarse** y comenzar su nutrición (fig. 19).

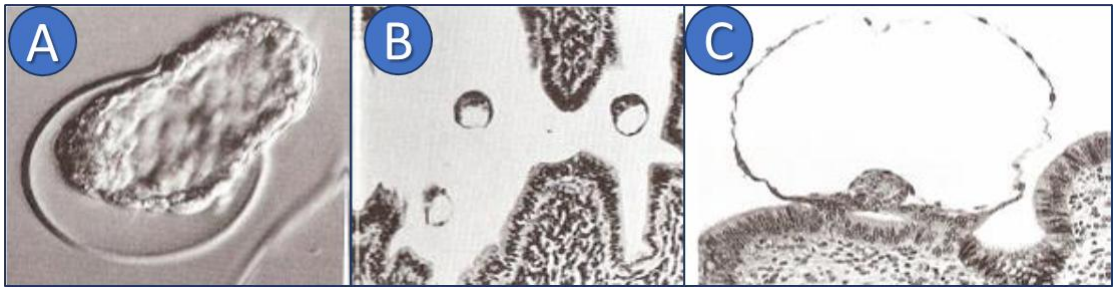


Figura 19. A: eclosión o *hatching* de un blastocisto de mamífero. B: se muestran tres blastocistos en la luz del útero. C: se observa en mayor detalle la adhesión e implantación de un blastocisto en la pared uterina.

Posteriormente ocurre la segunda diferenciación celular y las células del macizo celular interno se reordenan y forman un embrión de dos capas (didérmico), **epiblasto** e **hipoblasto**, que tiene forma de **disco** o **escudo**. Del epiblasto se originan todas las células que forman parte del embrión, mientras que del hipoblasto surgen componentes del saco vitelino y el alantoides, dos anexos embrionarios. Las células del hipoblasto migran hacia ventral y convergen formando el **saco vitelino**. El espacio entre la pared del saco vitelino y el trofoblasto es el **celoma extraembrionario** (fig. 20).

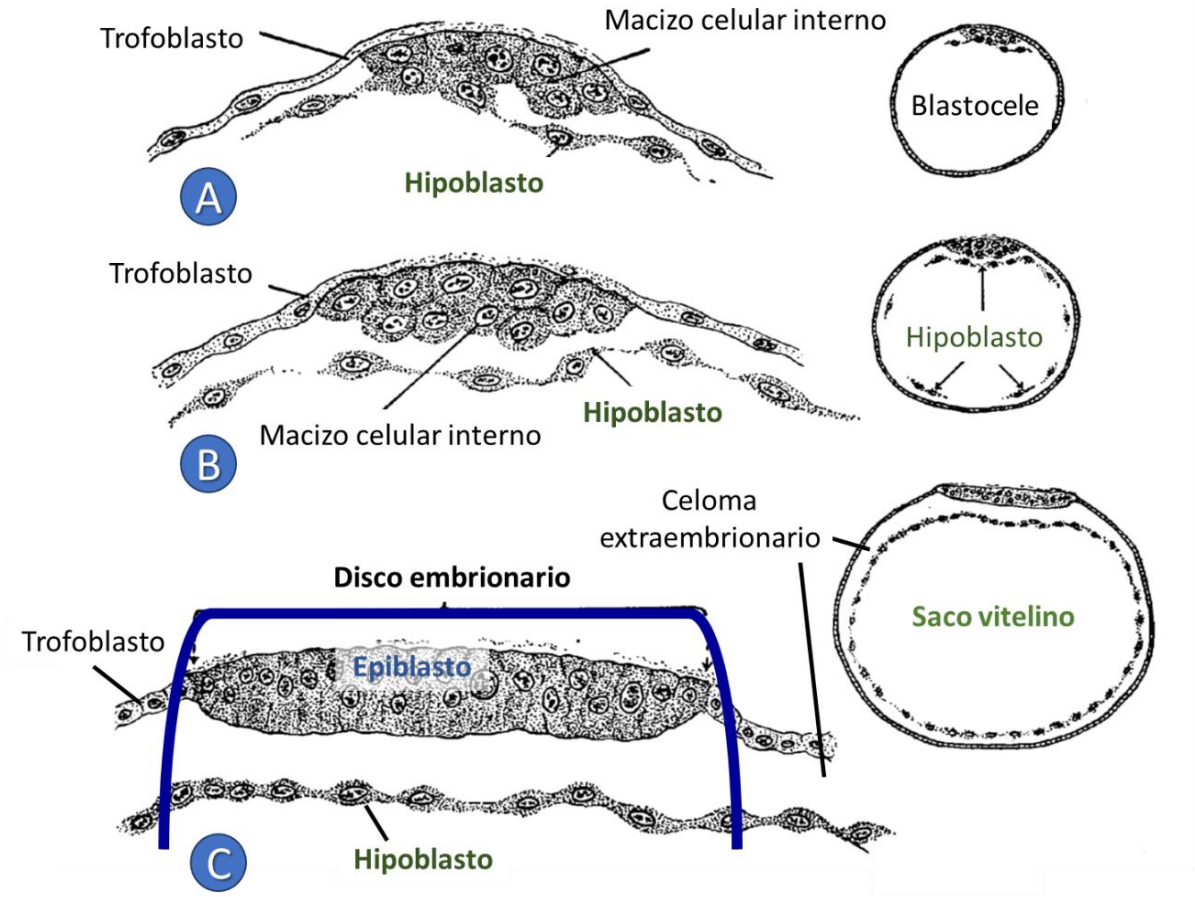


Figura 20. Secuencia cronológica (A, B y C) de la formación del embrión bilaminar.

En relación con esta etapa, existen variaciones entre los distintos grupos de euterios. Por ejemplo, en los rumiantes, equinos y porcinos se forma una cavidad denominada embriocisto, situada entre el disco embrionario y el trofoblasto; esta cavidad luego desaparece. En el conejo y los carnívoros, el disco embrionario se convierte en una única capa de células con el aspecto de un epitelio cilíndrico, sin que exista ninguna cavidad por encima suyo.

3. Gastrulación

La gastrulación es la etapa en que, como resultado de abundantes y diversos movimientos celulares, a partir del epiblasto se forman las tres hojas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo, de las que derivan todos los componentes del organismo definitivo. Luego de la formación del embrión didérmico se observa, en la zona media del extremo caudal del embrión, la **línea primitiva**, que es un engrosamiento epiblástico. En este momento se ha establecido el **eje craneoaudal** (fig. 21).

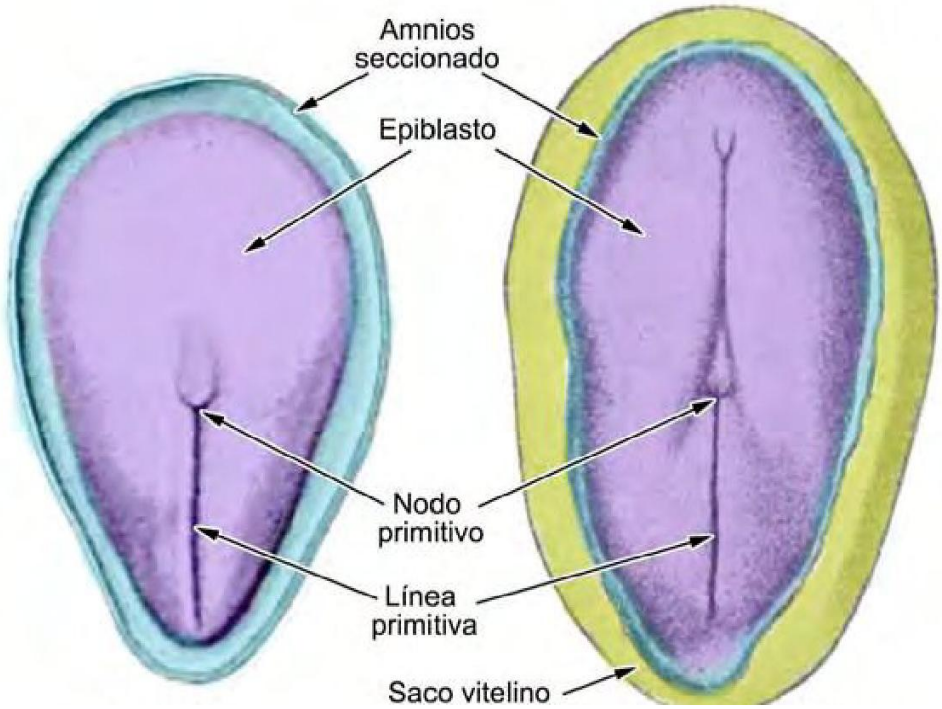


Figura 21. Vista dorsal de un embrión de mamífero en los primeros días de la gastrulación. Se han eliminado los anexos embrionarios. Tomado de Barbeito, Alvarado Pinedo y Zuccolilli, en Zuccolilli EDULP 2017.

Este engrosamiento, es consecuencia del aumento de la altura de las células de la zona central del epiblasto, pero luego persiste por la convergencia de células del epiblasto en la línea media. La **línea primitiva** está constituida por una depresión central: el **surco primitivo**, limitado por bordes engrosados que son las **crestas primitivas**. En comparación con las aves, en los mamíferos la línea primitiva es corta y se extiende solo hasta la mitad del disco embrionario.

La línea primitiva culmina cranealmente en un engrosamiento, el **nodo o nódulo de Hensen o primitivo**, que presenta en el centro una depresión denominada **fosita primitiva**. En estas estructuras tienen lugar movimientos celulares muy importantes. En la línea primitiva convergen células del epiblasto que realizan primero un movimiento de **invaginación** (se introducen en una cavidad preexistente) cambiando su fenotipo de epitelial a mesenquimático (ver "transición epitelio-mesenquimática" del apunte de la APO 11). Estas células reemplazan a las del hipoblasto dorsal y forman el **endodermo** definitivo. Posteriormente, las células que ingresan realizan una **involución** entre el endodermo y el epiblasto (movimiento en que las células se introducen entre dos capas preexistentes) y originan el **mesodermo** (fig. 22). Cuando culmina la migración, las células que quedaron en el epiblasto constituyen el **ectodermo**. Como consecuencia de la gastrulación, queda así formado el **embrión tridérmico**. Las células mesodérmicas involucionadas divergen ocupando casi todo el espacio entre el endodermo y el ectodermo. En la fosita primitiva también se invaginan células, que en este caso se dirigen hacia craneal; primero ingresan las que van a formar el **endodermo faríngeo** y luego las que formarán la placa precordal (futuro mesodermo de la cabeza) y la **notocorda**.

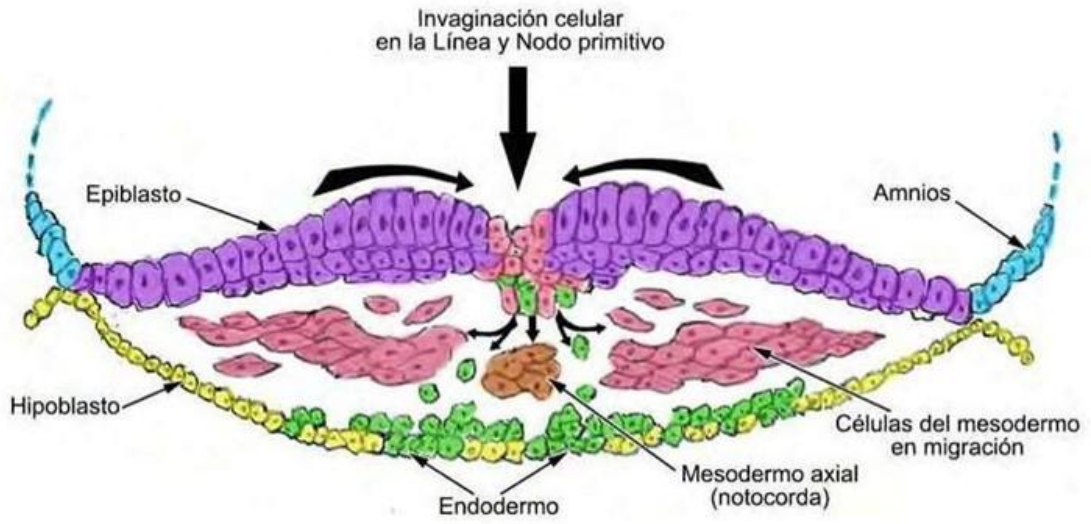


Figura 22. Corte transversal de un embrión de mamífero durante la gastrulación. El epiblasto se ha coloreado con violeta para diferenciarlo del ectodermo extraembrionario del amnios y el endodermo de verde para diferenciarlo del hipoblasto amarillo. Tomado de Barbeito, Alvarado Pinedo y Zuccolilli, en Zuccolilli EDULP 2017.

Debido a estos movimientos celulares, el embrión queda formado por tres hojas celulares diferentes: **ectodermo, mesodermo** y **endodermo**, todas ellas derivadas del epiblasto primitivo. Las células del nódulo primitivo tienen cilias con movimiento hacia craneal y hacia la izquierda. Su movimiento traslada a algunas moléculas inductoras hacia el lado izquierdo del embrión, lo que determina la formación del **eje derecha-izquierda**. Al finalizar la etapa de gastrulación, el embrión es un disco alargado plano, con forma de "suela de zapato", que contacta con el saco amniótico en dorsal y con el saco vitelino en ventral. El saco vitelino, tapizado por hipoblasto, y el intestino, tapizado por endodermo, aún no se han separado. A medida que avanza la gastrulación las células del mesodermo van ocupando todo el espacio a los lados de la notocorda. Existen dos sectores del embrión que carecen de mesodermo, y por lo tanto el ecto y el endodermo contactan. Estas dos regiones se encuentran en la región cefálica, la **membrana bucofaríngea,** y en la región caudal, la **membrana cloacal**. Más adelante, ambas membranas se perforan y originan cavidades que comunican al intestino primitivo con la cavidad amniótica.

Mientras está ocurriendo la gastrulación, en el saco vitelino comienzan a formarse los **islotes hemangiógenos,** de los que derivan los primeros vasos y células sanguíneas. Esto es fundamental porque, cuando alcanza los dos milímetros, el embrión ya no puede nutrirse por difusión y necesita un sistema circulatorio que transporte nutrientes y desechos.

4. Neurulación, periodo somítico, organogénesis temprana

Esta etapa del desarrollo embrionario es conocida como **neurulación**, porque comienza a formarse el sistema nervioso, u **organogénesis temprana**, porque se inicia el desarrollo de los sistemas de órganos; coincide con la aparición de las **somitas** por lo que también se denomina **periodo somítico** (fig. 23).

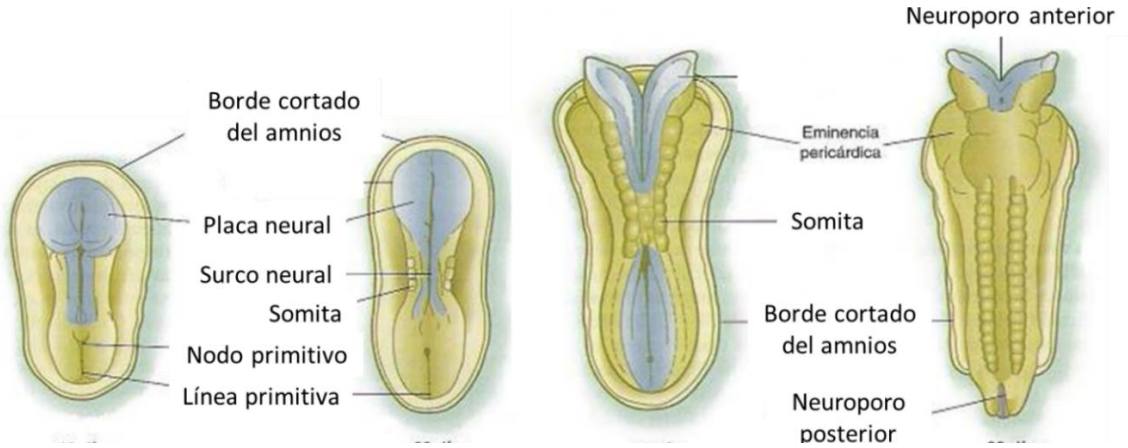


Figura 23. Vista dorsal de un embrión de mamífero. Se han eliminado los anexos y se pueden evidenciar las somitas a cada lado del tubo neural, que permanece abierto craneal y caudalmente por los neuróporos.

Durante esta etapa, además de los cambios mencionados, ocurren:

- La **tubulación**, porque en el embrión, hasta ese momento plano, ocurren plegamientos que lo convierten en una estructura tubular. Estos plegamientos se dirigen en diversas direcciones, principalmente en dirección dorsoventral y craneocaudal. Se acompaña de la **delimitación del embrión** que queda separado de los anexos embrionarios, así por ejemplo el saco vitelino se divide en el saco vitelino y en el intestino definitivo.
- La **celomación**, porque a partir de movimientos del mesodermo se forma la cavidad corporal o **celoma**.
- La **metamerización**, porque aparecen las somitas que son las primeras estructuras que determinan la segmentación corporal, que luego se evidenciará, por ejemplo, en las vértebras. El embrión también manifiesta un gran **crecimiento** durante este periodo.

El esbozo del sistema nervioso comienza a formarse muy temprano en el desarrollo prenatal; la formación del tubo neural, por inducción notocordal, se ha descripto anteriormente; este tubo origina al sistema nervioso central; su porción craneal se dilata y posteriormente forma el encéfalo, del resto del tubo deriva la médula espinal (fig. 24). El tubo neural permanece abierto craneal y caudalmente. Esas aberturas se denominan **neuroporos**, y determinan una continuidad entre la luz del tubo y la cavidad amniótica. A cada lado del tubo neural, células del ectodermo neural o neuroectodermo forman las **crestas neurales**. En parte de estas crestas ocurren transiciones epitelio mesenquimáticas que permiten su migración. Estas células originan el sistema nervioso periférico, loa tejidos conectivo, óseo y cartilaginoso de la cara, la dentina de los dientes, parte del llamado “esqueleto” cardíaco, la médula de la glándula adrenal y los melanocitos (células pigmentarias de la piel), entre otros tejidos. Del ectodermo no neural se originan la epidermis y sus anexos (uñas, pelos y folículos pilosos, y glándulas mamarias, sudoríparas y sebáceas), además del esmalte dentario, gran parte del oído interno y componentes del ojo como la córnea y el cristalino. Al final de este periodo comienzan a observarse en el ectodermo de la región craneal engrosamientos bilaterales, son las **placodas cristalinas, nasales y óticas**. Estas placodas son el primordio del cristalino del ojo, el sistema olfatorio y el oído, respectivamente. Como ocurre en las aves, en el transcurso de la neurulación el mesodermo embrionario comienza su diferenciación.

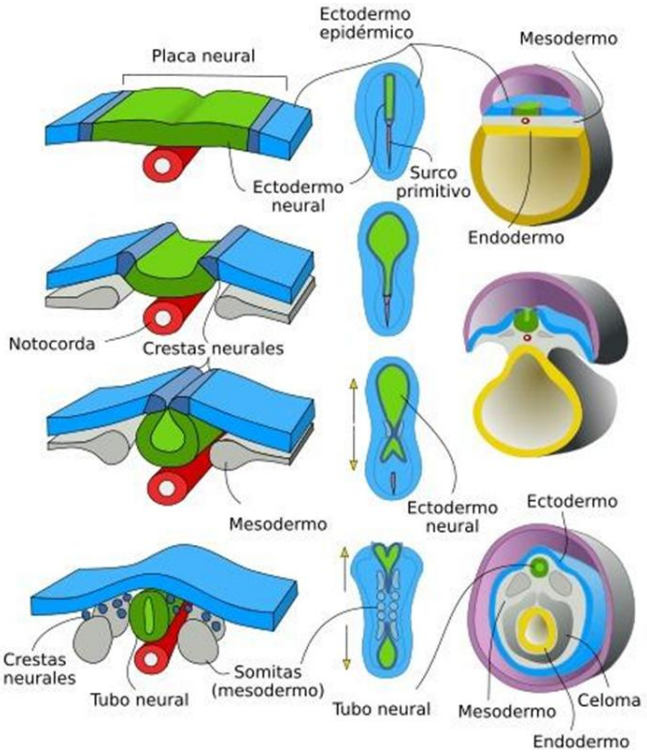


Figura 24. Principales cambios que ocurren durante la neurulación en mamíferos. Izquierda: corte transversal de zona dorsal; centro: vista dorsal sin anexos; derecha: corte transversal con anexos. Autor Dr. Francisco Acuña.

Anexos embrionarios en aves y mamíferos

Las membranas extraembrionarias o anexos embrionarios permiten la supervivencia del embrión que depende de una fuente externa de nutrientes y constituyen un rasgo particular del desarrollo de los amniotas (reptiles, aves y mamíferos). Estas estructuras no forman parte del cuerpo embrionario y no persisten en la vida postnatal, pero resultan indispensables para la ontogenia prenatal. En los mamíferos euterios estos anexos conectan al embrión o feto con el útero materno y contribuyen, en distinto grado, a la formación de la placenta. En un estadio muy temprano del desarrollo el conjunto que forman el embrión y los anexos forma la vesícula germinal, luego pasa a denominarse saco embrionario y cuando el embrión se transforma en feto, saco fetal. Los anexos embrionarios de las aves y de los mamíferos son el **saco vitelino**, el **saco amniótico**, la **vesícula alantoidea** y el **corion** (fig. 25). Mencionaremos las características de cada anexo y sus particulares en aves y mamíferos.

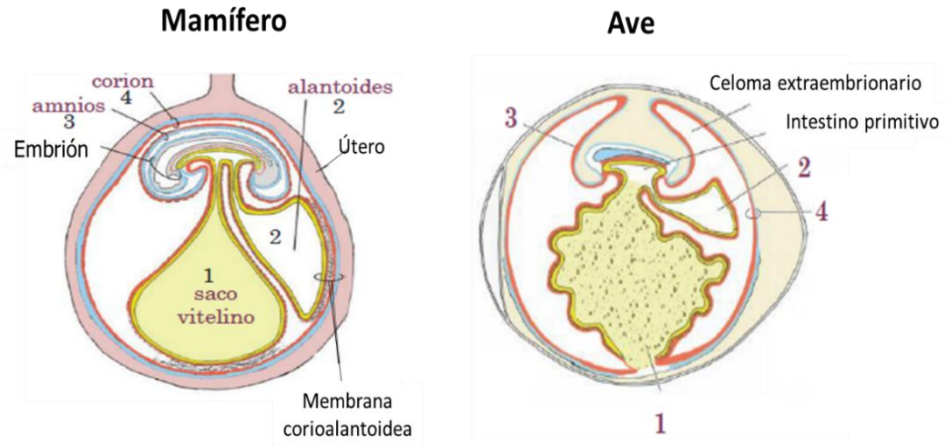


Figura 25. Esquema de los anexos embrionarios en mamíferos y aves.

1. Saco vitelino

En las *aves* es la primera membrana extraembionaria en formarse. Es muy grande ya que contiene la reserva de nutrientes para el embrión, que será utilizada durante todo el desarrollo embrionario y aún poco tiempo después de la eclosión. El saco vitelino se origina cuando los plegamientos corporales separan al saco vitelino o intestino primitivo en dos porciones. Una de ellas queda incluida en el embrión, es el intestino propiamente dicho y la porción restante es el saco vitelino, que queda localizado en la región extraembrionaria y está formado por la **esplacnopleura extraembrionaria**.

A medida que avanza el plegamiento corporal, el intestino queda dividido en tres partes denominadas: intestino anterior, medio y posterior. El intestino medio mantiene la comunicación con el saco vitelino por medio del **pedículo vitelino** (fig. 26).

El epitelio del saco vitelino capta los **nutrientes** acumulados en el **vitelo** y los transporta hacia los vasos sanguíneos del mesénquima que lo acompaña (que corresponde a la hoja visceral del mesodermo extraembrionario); así estas sustancias llegan a la circulación embrionaria y nutren al animal en su vida prenatal y en los primeros días de la vida posnatal. El saco vitelino no solo contiene vitelo, sino que también se encarga de tomar nutrientes de la **albúmina**. En el inicio del desarrollo la albúmina es abundante, pero a medida que el embrión se desarrolla, esta se absorbe y, cuando el pollito nace, resta muy escasa cantidad. La absorción y degradación de la albúmina es realizada por el saco vitelino y también por el alantoides.

El saco vitelino es el sitio en donde se forman los **primeros vasos** y **células sanguíneas**. Además, a este anexo llegan, desde el epiblasto, las **células germinales primordiales** que luego migran hacia las crestas gonadales donde originan los precursores de las gametas.

En los *mamíferos* la pared del saco vitelino está formada por el hipoblasto y la hoja esplácnica o visceral del mesodermo extraembrionario. En estadios tempranos del desarrollo, el saco vitelino y el intestino embrionario constituyen una única estructura hueca, conocida como intestino primitivo. Como en las aves, el plegamiento dorsoventral del embrión, durante la neurulación, separa y diferencia al saco vitelino del intestino; y ambas estructuras se mantienen en comunicación por el pedículo vitelino.

En los mamíferos euterios el saco vitelino es, en cierto modo, una estructura vestigial que almacena líquido, sin funciones de nutrición. Las funciones mencionadas en aves son similares con relación a originar los primeros vasos y células sanguíneas del organismo, y también aloja por un tiempo a las células germinales primordiales. En caninos y equinos interviene en la formación de una placenta coriovitelina temporaria (ver más adelante).

El saco vitelino y el pedículo vitelino se incorporan al cordón umbilical, pero a medida que avanza el desarrollo, el saco vitelino de los mamíferos euterios involuciona (Fig 26). En ocasiones, en la vida postnatal puede encontrarse una pequeña evaginación del intestino medio, el divertículo de Meckel, que representa un resto del pedículo vitelino.

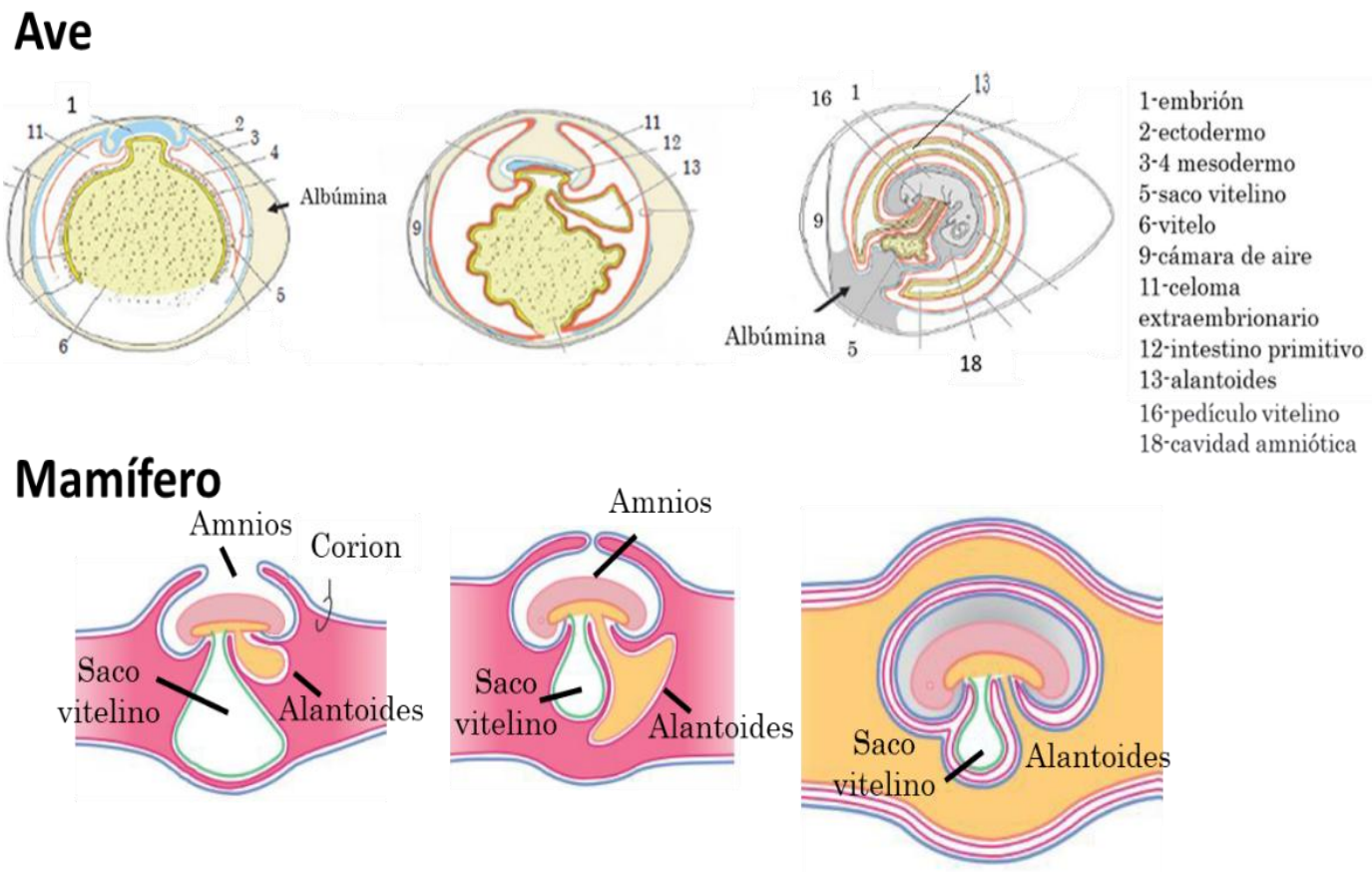


Figura 26. Esquema de los anexos embrionarios en aves (arriba en cortes longitudinales) y en mamíferos (abajo en cortes transversales) en diferentes momentos cronológicos para comparar la ubicación, la relación con otras estructuras y el tamaño del saco vitelino.

2. Alantoides

En las *aves* el alantoides se origina como una evaginación del intestino caudal o posterior, caudal al sitio donde el intestino se comunica con el saco vitelino (fig. 24). Por su origen, el alantoides está formado por la **esplacnopleura extraembrionaria**. Este anexo crece en distintas direcciones y posteriormente rodea completamente al embrión (fig. 25). Entra en contacto íntimo con el corion, con el cual se fusiona y forma la **membrana corioalantoidea**, que se localiza por debajo de la cáscara del huevo. Esta membrana está vascularizada y los vasos sanguíneos provienen del alantoides. Cuando el pollito eclosiona, el alantoides queda unido a la cáscara del huevo. La función principal del alantoides es recibir los productos de desecho del embrión (especialmente el ácido úrico). La membrana corioalantoidea participa del intercambio de gases con el medio exterior: permite que el embrión reciba oxígeno y elimine dióxido de carbono. Además, las células del corion que forman parte de la membrana corioalantoidea captan calcio de la cáscara; este ión, junto a otros componentes de la cáscara y a los gases, alcanza los vasos alantoideos y llega a la circulación embrionaria.

En los *mamíferos* el alantoides se forma de manera similar a lo que ocurre en las aves; surge como una evaginación del intestino caudal, se ubica caudalmente al saco vitelino y está formado por la esplacnopleura extraembrionaria (fig. 24). Permanece unido al intestino por un estrecho tallo alantoideo, que culmina en la vesícula alantoidea, que es una estructura dilatada y repleta de líquido. Cuando la parte caudal del intestino,

se separa para formar una porción urogenital y una porción digestiva, el alantoides permanece unido a la primera. En la vida postnatal puede persistir un vestigio de este anexo embrionario unido a la vejiga, el *uraco*.

Como ocurre en las aves, el alantoides de muchos mamíferos mantiene la función de acumular desechos metabólicos. Pero, en los mamíferos, la excreción de los desechos ocurre a través de la placenta. Durante su desarrollo el alantoides se introduce en el celoma extraembrionario, toma contacto con el corion y juntos forman la **membrana corioalantoidea** (fig. 27). Esta membrana constituye la porción fetal de la **placenta corioalantoidea**. En el embrión de algunos mamíferos como el humano, el alantoides está muy poco desarrollado; sin embargo, se fusiona con el corion y origina los vasos placentarios. El alantoides forma parte del cordón umbilical y los vasos definitivos de esta estructura derivan directamente de él.

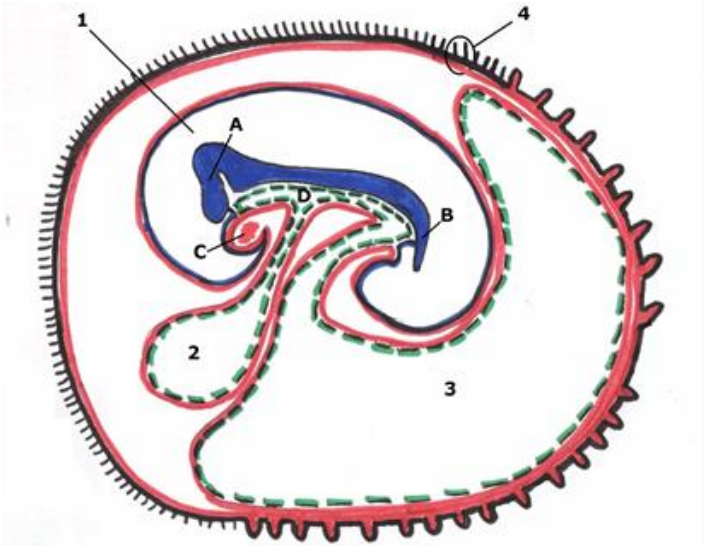


Figura 27. Anexos embrionarios, embrión de mamífero, corte longitudinal. 1: amnios; 2: saco vitelino; 3: alantoides; 4: corion. A y B regiones craneal y caudal, respectivamente; C: corazón y D: luz del intestino primitivo (Basado en Michel y Schwarze, 1970).

3. Amnios y cavidad amniótica

En las *aves*, durante la neurulación, la **somatopleura extraembrionaria** forma pliegues denominados **pliegues amnióticos** o corioamnióticos, que tienden a confluir dorsalmente (fig. 25). Cuando la fusión se completa, quedan formadas dos cavidades: la más externa es el **celoma extraembrionario** y la más próxima al embrión es la **cavidad amniótica**, que se encuentra entre el embrión y la hoja más profunda o interna del pliegue amniótico. Dentro de la cavidad amniótica hay un líquido que es el **líquido amniótico** que tiene, fundamentalmente, la función de humectación y protección del embrión.

En los *mamíferos* la formación de la cavidad amniótica (amniogénesis) puede ocurrir por dos mecanismos: cavitación o plegamiento. La amniogénesis por **cavitación**, ocurre temprano en el desarrollo por la formación de una cavidad por encima del embrioblasto y se encuentra en quirópteros, insectívoros y primates (fig. 28).

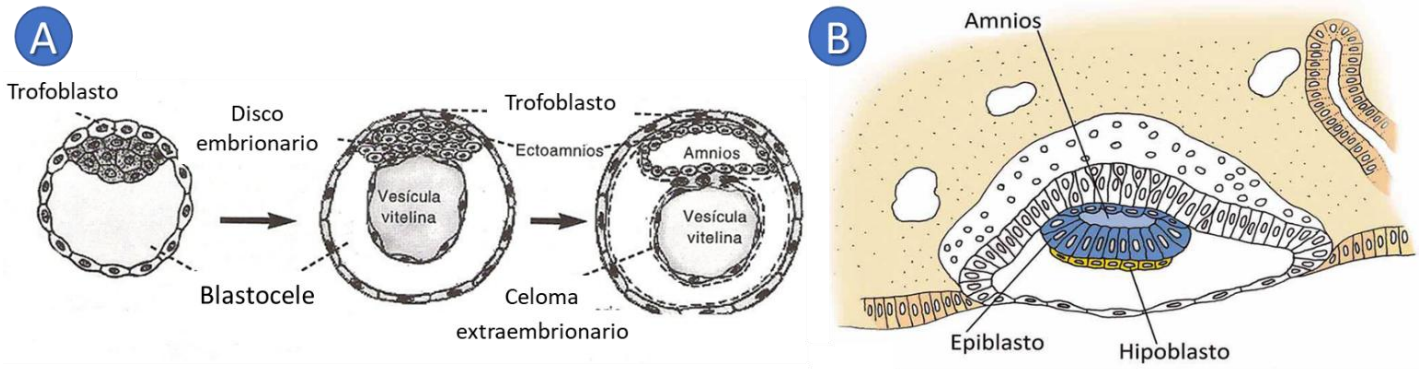


Figura 28. En A amniogénesis por cavitación en mamíferos. En B embrión humanos con formación de amnios por cavitación. Imagen descargada de https://www.researchgate.net/figure/Formacion-del-amnios-por-plectamnios-en-bovinos-ovinos-y-cerdos-En-las-Fig-A-y-B-se_fig1_328563503 .

La amniogénesis por **plegamiento** ocurre en carnívoros, porcinos, bovinos y ovinos. En este caso se forman pliegues de trofoblasto y somatopleura, los pliegues corioamnióticos. Las dos hojas de cada pliegue constan de un epitelio, derivado del trofoblasto y de mesodermo parietal extraembrionario (fig. 29).

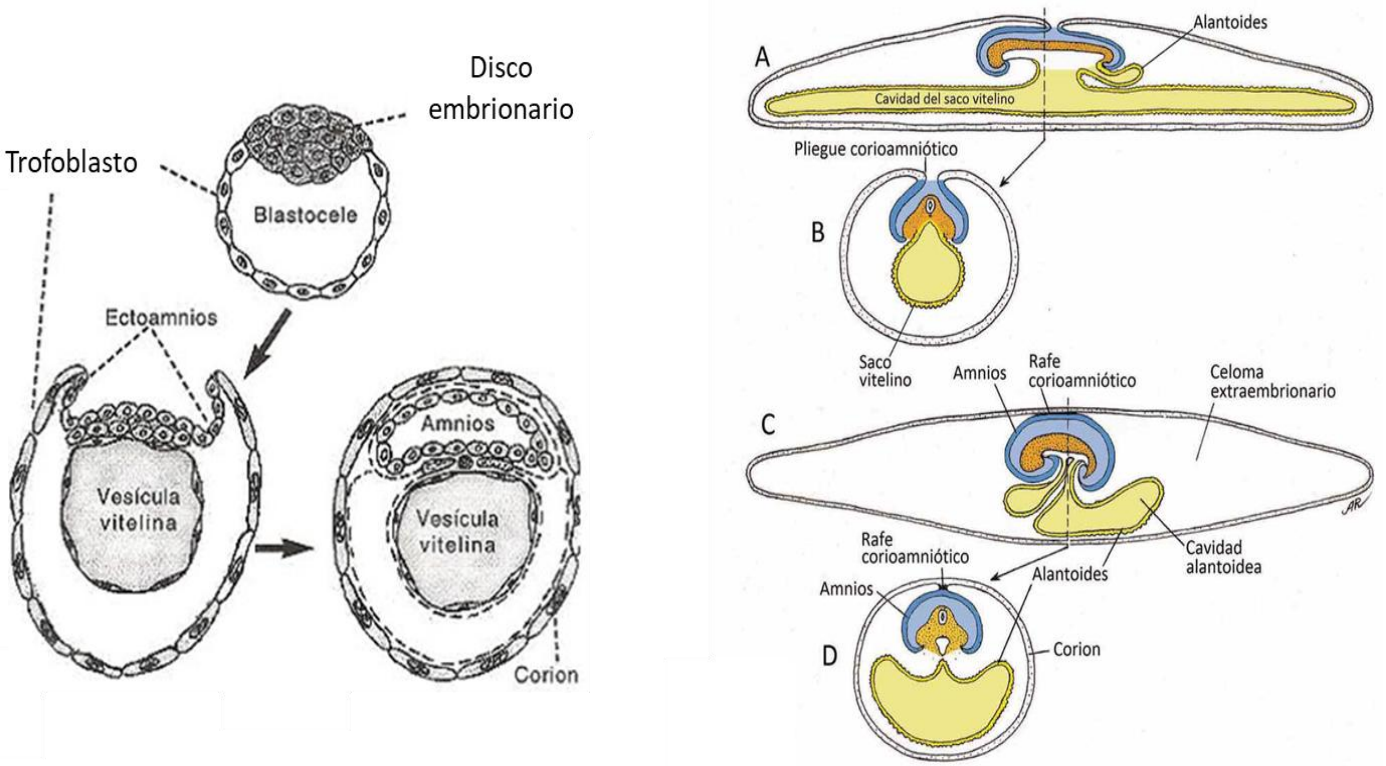


Figura 29. Amniogénesis por plegamiento en mamíferos. Las figuras A y C representan un corte longitudinal. Las figuras B y D corresponden a un corte transversal al nivel indicado por la flecha. Imagen descargada de https://www.researchgate.net/figure/Formacion-del-amnios-por-plectamnios-en-bovinos-ovinos-y-cerdos-En-las-Fig-A-y-B-se_fig1_328563503

El líquido amniótico que ocupa la cavidad homónima es producido por los amnioblastos, que son las células epiteliales del amnios. Estas células lo secretan y reabsorben de forma continua. Si bien inicialmente la reabsorción es realizada por los amnioblastos, luego contribuyen con esta función los sistemas digestivo y respiratorio fetal. El líquido amniótico es una solución acuosa con componentes inorgánicos, como H_2O, Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}, O_2, CO_2 y fosfatos. Entre sus componentes orgánicos se encuentran albúminas, globulinas, urea, ácido úrico, creatinina, lípidos, hormonas sexuales femeninas, glucocorticoides y vitaminas

B y C. La función principal del líquido amniótico es la amortiguación de probables golpes y la humectación del embrión, por lo tanto, disminuye la posibilidad de que ocurran lesiones en los órganos del embrión e impide la desecación. También recoge desechos del embrión, en especial en las especies como el humano en las que el alantoides está poco desarrollado. En el parto, el amnios junto con el alantoides actúa como cuña, favoreciendo el nacimiento.

4. Corion o serosa

Es la membrana extraembrionaria más externa. Al igual que el amnios, se forma a partir la **somatopleura extraembrionaria**. En las *aves*, como se mencionó en la sección referida al alantoides, el corion se une a ese anexo para formar la membrana corioalantoidea. Esta membrana se adhiere a la cáscara y, por ser la membrana extraembrionaria más externa, participa en el intercambio de gases entre el embrión y el medio ambiente, como también en la captación de componentes de la cáscara (fig. 30).

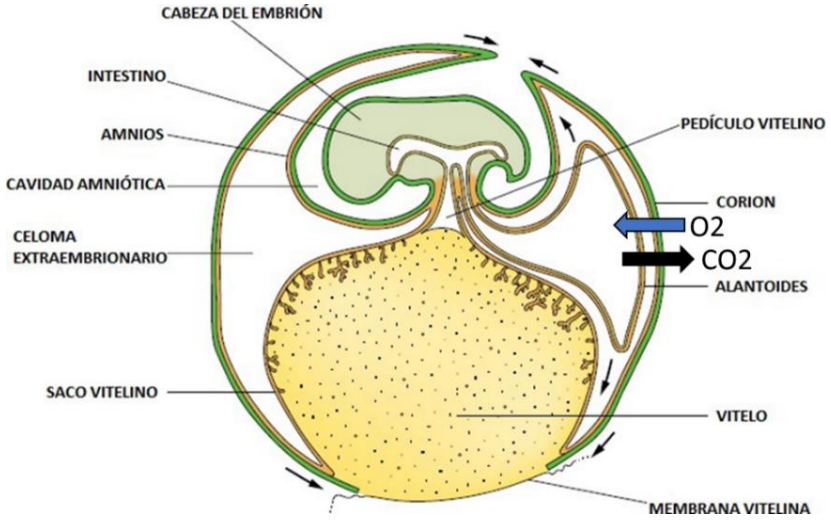


Figura 30. Anexos embrionarios del ave. La membrana corioalantoidea participa en el intercambio gaseoso. Tomado y editado de "*Essential development biology*" J.M.W. Slack.

En los *mamíferos* el corion también es el anexo embrionario más externo, está constituido por dos capas: el **trofoblasto**, de naturaleza epitelial, y la **hoja parietal del mesodermo extraembrionario**, de apariencia mesenquimática. Por su ubicación, el corion toma contacto con el endometrio y, por lo tanto, es el anexo a través del que se lleva a cabo el intercambio de nutrientes, desechos y gases con la madre, ya que forma parte de la placenta. Además, este anexo produce hormonas y diversos factores que permiten la formación de un microambiente adecuado para el desarrollo embrionario y fetal.

En el corion se desarrollan **vellosidades,** que son proyecciones de los tejidos coriónicos, que aumentan la superficie de contacto con el endometrio (fig. 27). Estas vellosidades al principio están constituidas únicamente por trofoblasto y son vellosidades **primarias**, luego se introduce en ellas un tipo de tejido conectivo embrionario llamado mesénquima y pasan a ser **secundarias** y, por último, la incorporación de vasos sanguíneos las convierte en **terciarias**.

Implantación, placentación y placentas

La **implantación embrionaria** es un proceso clave que permite al embrión proseguir su desarrollo en relación con el endometrio. En la mayoría de los mamíferos domésticos este proceso ocurre en los cuernos uterinos; en la mujer, en cambio, sucede en el cuerpo del útero. Se produce en un tiempo variable entre las especies, después de la ovulación y de la fecundación, e insume varios días. Este fenómeno complejo incluye etapas de **aposición** (el blastocisto se aproxima y contacta con el revestimiento del útero que se denomina epitelio endometrial), **adhesión** (se forman uniones más estables entre el trofoblasto y el endometrio) e **invasión** (el trofoblasto penetra a través el tejido epitelial y accede al tejido conectivo endometrial) (fig. 31). La implantación varía entre las especies en cuanto a profundidad y tipo de contacto con el endometrio. La correcta implantación garantiza el inicio del intercambio fisiológico entre madre y embrión, y requiere mecanismos de **tolerancia inmunológica** que evitan el rechazo del embrión como cuerpo extraño.

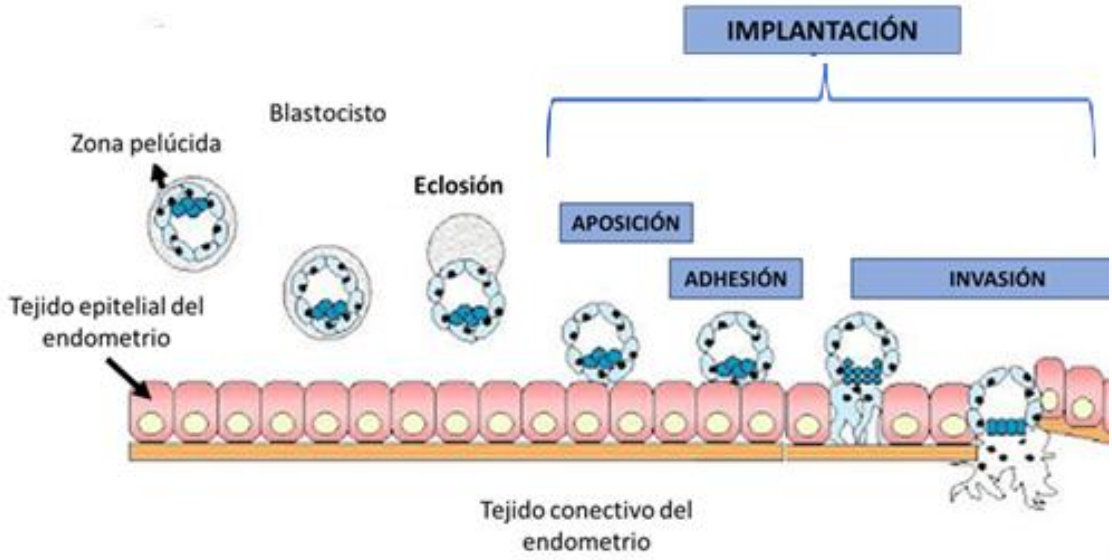


Figura 31. Esquema de las etapas de la implantación embrionaria.

Como producto de la **diferenciación** de las **células trofoblásticas** (fig. 32-4) se originan poblaciones diversas denominadas **citotrofoblasto**, **sincitiotrofoblasto**, entre otras: con características particulares según la especie. Las células del trofoblasto contactan con las células del tejido epitelial endometrial mediante moléculas de adhesión expuestas en su superficie. Las interacciones entre el embrión y el útero son mediadas por numerosos ligandos que participan en señalizaciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, además de las hormonas que en ese momento del ciclo sexual estimulan al útero.

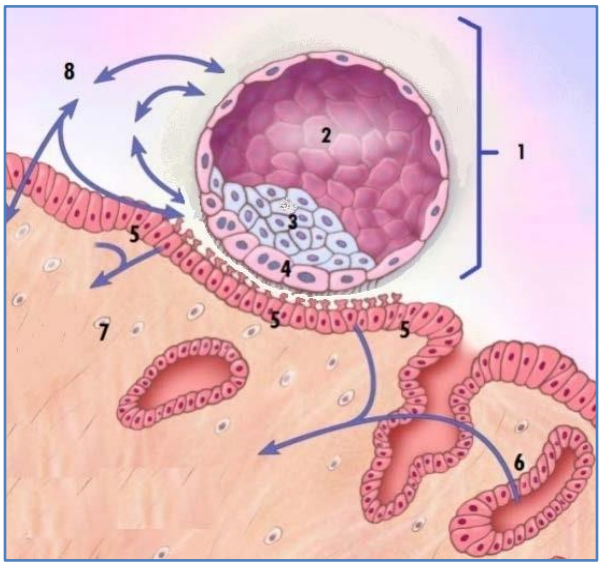


Figura 32. Implantación. 1: blastocisto. 2: blastocele. 3: embrioblasto. 4: trofoblasto (se observan células de distinto aspecto ya que ha ocurrido diferenciación del trofoblasto hacia poblaciones celulares diferentes). 5- ,6 y 7: endometrio uterino (zona interna de la pared del útero). 5: tejido epitelial de revestimiento, 6: glándulas, 7: tejido conectivo del endometrio. 8: las flechas representan la señalización celular paracrina entre el blastocisto y el útero y entre células del trofoblasto.

Existen distintos **tipos de implantación**, que se clasifican de acuerdo con el sitio en el que se va a desarrollar el embrión/feto y sus envolturas. Así, si el desarrollo ocurre en la luz del útero se denomina **implantación central** o **superficial**; este tipo de implantación es característica de todos los animales domésticos (caninos, felinos, equinos, porcinos, bovinos, ovinos, caprinos). En la rata y la ratona la implantación se produce en cavidades accesorias a la luz del útero (**implantación excéntrica**). Los embriones de los murciélagos, de algunos roedores como los cobayos y también del ser humano y de otros primates se implantan profundamente, dentro del espesor de la pared del útero; esta implantación se denomina **implantación intersticial** o **intramural** (dentro de la pared). En los dos últimos tipos de implantación el saco embrionario induce cambios muy marcados en la mucosa uterina, llamados en conjunto reacción decidual (fig. 33).

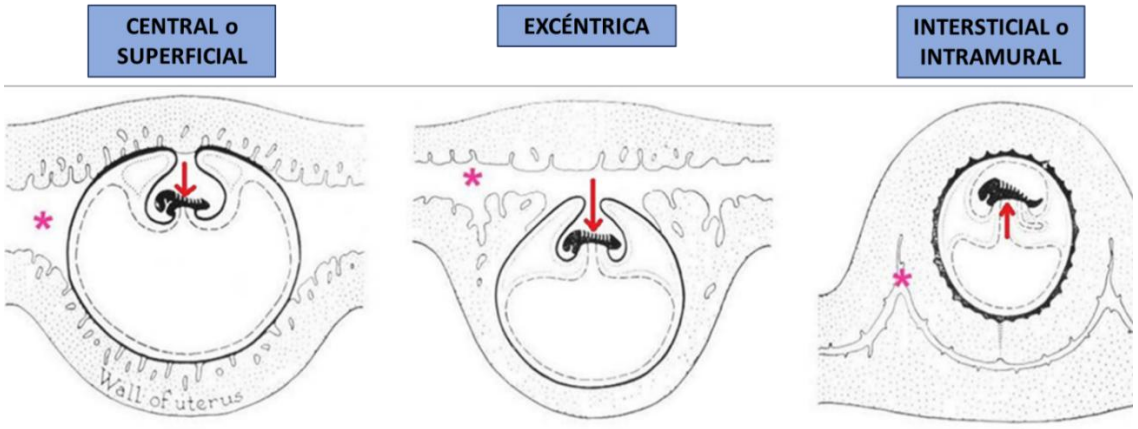


Figura 33. Esquemas que ilustran los tipos de implantación. Los asteriscos se encuentran en la luz del útero. Las flechas señalan al embrión.

Mientras la implantación sigue su curso, el blastocisto continúa su desarrollo y modifica su forma y su tamaño. El embrioblasto, como describimos previamente, realiza los movimientos de la gastrulación, en tanto que el trofoblasto también experimenta cambios. Culminada la gastrulación el embrión es ahora tridérmico, y estas capas constan de un sector embrionario (es decir, que originará tejidos del cuerpo del animal) y otro extraembrionario, que formarán los anexos previamente descriptos, algunos involucrados en la placentación. El **trofoblasto**, ahora en contacto con el **mesodermo extraembrionario**, se denomina **corion** (fig. 27 y 30) que es, por lo tanto, el anexo extraembrionario más externo del saco embrionario.

Este corion, como mencionamos antes, se pliega en algunos sitios y forma vellosidades, lo que le otorga un aspecto piloso. En varias especies, en momentos tempranos el corion tiene pliegues en toda o casi toda su superficie y, conforme avanza la gestación, las vellosidades quedan limitadas a algunas áreas que constituyen el **corion frondoso o velloso**, en tanto que las porciones que carecen de ellas se denominan **corion liso** (fig. 34). Cuando el corion velloso se fusiona con anexos vascularizados como el saco vitelino o el alantoides, estos les proporcionan vasos sanguíneos a las vellosidades. Estas vellosidades coriales vascularizadas formarán la parte fetal de la placenta (fig. 35); las porciones de corion liso no formarán parte de ella.

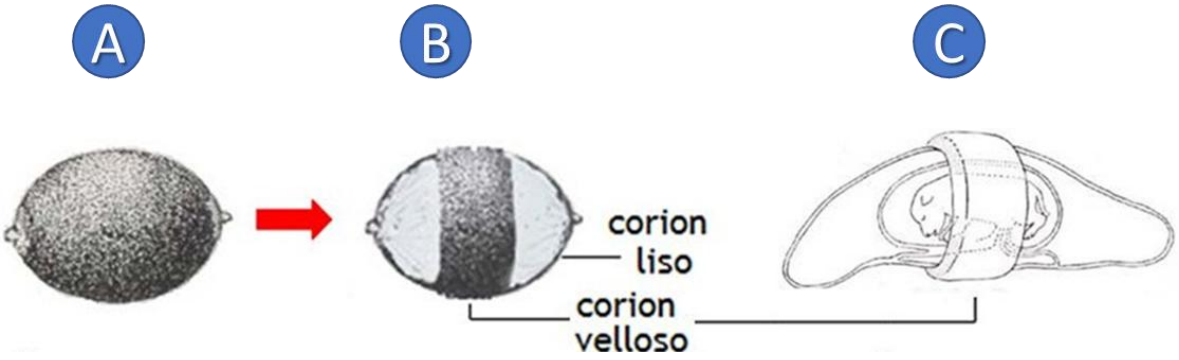


Figura 34. Esquema del saco embrionario/fetal de carnívoro. A: vista externa. En la preñez temprana las vellosidades coriales se observan en casi toda la superficie. B: días después quedan restringidas al centro y forman un cinturón de corion velloso. C: corte longitudinal del saco fetal. La mayor parte de la superficie del corion es lisa.

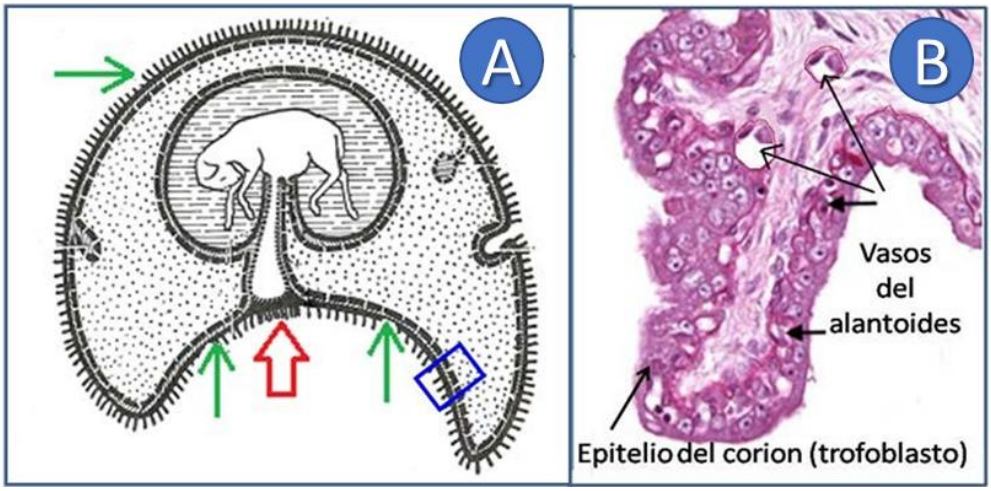


Figura 35. En A: esquema del saco fetal equino, el corion se fusiona con el alantoides (en las zonas señaladas por flechas delgadas, verdes) y con el saco vitelino (zona señalada con la flecha ancha, roja); ambos son anexos vascularizados. En B: microfotografía de la vellosidad corial vascularizada del rectángulo azul del esquema A; se señalan vasos sanguíneos derivados del alantoides.

Como consecuencia de la interacción de estos anexos embrionarios y el endometrio materno se forma la placenta **(placentación)**. El embrión ya se encuentra en etapa de neurulación. La **placenta** de los mamíferos euterios es un **órgano temporario** -porque es eliminada tras el nacimiento- y **mixto** -por estar formada por componentes maternos y embrionarios/fetales-, que durante la ontogenia prenatal cumple funciones de intercambio (tanto de gases como de nutrientes), endocrinas e inmunológicas y que conecta a la madre con el feto. Está constituida por una porción materna, derivada de la túnica más interna del útero (endometrio), y una porción fetal, que se origina a partir del corion velloso (vascularizado).

El útero gestante se convierte en un sitio inmunoprivilegiado (de tolerancia inmunológica), tanto por procesos que ocurren en la madre como en la placenta. Estos cambios impiden la eliminación del embrión, que podría ocurrir por un mecanismo similar al rechazo de un trasplante o injerto, ya que este contiene antígenos paternos, a los que la madre debiera reconocer como extraños y responder. Los procesos inmunes que permiten esta tolerancia en el útero son muy complejos; comienzan, inclusive, antes de la fecundación y responden a factores hormonales.

El **cordón umbilical** es la estructura que conecta al embrión o feto con la placenta y contiene los vasos umbilicales (una vena y dos arterias), rodeados por tejido conectivo mucoso (gelatina de Wharton), que permiten el flujo sanguíneo entre ambos organismos. En etapas tempranas del desarrollo pueden encontrarse en este cordón el pedículo vitelino y el alantoides.

1. Barrera placentaria

La barrera placentaria es el conjunto de todas las estructuras (células, matriz extracelular) que separan el torrente circulatorio materno del fetal; constituye una barrera que permite el paso desde la madre al embrión/feto de sustancias necesarias para el desarrollo (como O_2, nutrientes y anticuerpos) y del feto a la madre (como desechos metabólicos y CO_2); en ambas direcciones, además, se transportan agua, electrolitos y hormonas. Esta barrera varía entre las especies de mamíferos y está compuesta por distintas capas tisulares, cuya cantidad y tipo definen la clasificación de la placenta en cuestión. En una placenta que contiene todos los componentes (ha conservado todos los elementos maternos) la barrera consiste en los siguientes elementos, en sentido feto-madre (fig. 36):

1) el ***endotelio del vaso sanguíneo fetal*** (se llama endotelio a la capa de células planas que reviste internamente a los vasos sanguíneos),
2) el ***mesénquima*** (tipo de tejido conectivo fetal) formado por mesodermo extraembrionario,
3) el ***trofoblasto fetal*** (epitelio del corion),
4) el ***epitelio uterino***,
5) el ***tejido conectivo materno***,
6) el ***endotelio del vaso sanguíneo materno.***

Los componentes maternos pueden variar según la especie de mamífero, ya que en placentas invasivas algunos de ellos pueden ser degradados, mientras que los componentes fetales son constantes.

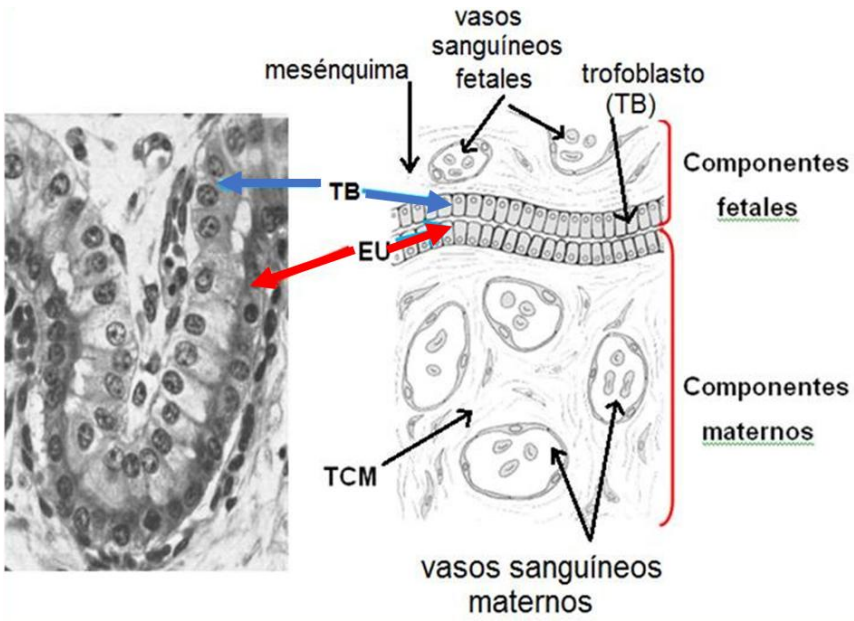


Figura 36. Barrera placentaria completa. A la izquierda, en la microfotografía se observa un sector de placenta. El epitelio del corion (trofoblasto: TB) contacta con el epitelio del útero (EU). A la derecha, un esquema de los componentes fetales y maternos. TCM: tejido conectivo materno.

Por lo general, los vasos se acercan mucho a los epitelios y el tejido conectivo que forma parte de la barrera placentaria es escaso; estas características permiten disminuir el espesor de la barrera y facilitar el intercambio entre la madre y el embrión o feto.

2. Clasificación de las placentas

Las placentas pueden clasificarse de acuerdo con diferentes criterios. Según la **participación de los anexos embrionarios**, la mayoría de las placentas en los mamíferos euterios son de tipo **corioalantoidea** (la porción fetal de la placenta está formada por la fusión del corion con el alantoides); otro tipo es la **coriovitelina**, que se desarrolla tempranamente en equinos y carnívoros (fig. 35 A).

Según la **cantidad de capas en la barrera placentaria** se clasifican de la siguiente manera (notar que en el nombre de cada tipo se menciona *qué tejido materno contacta con el corion*: el epitelio, el endotelio, la sangre):

- **Epiteliocorial:** no se pierden capas del útero, la barrera es completa. Es característica de los porcinos, equinos, cetáceos, marsupiales, y en las placentas tempranas de los rumiantes (fig. 37). En estos últimos, más adelante, y en algunas zonas, los tejidos epiteliales de la madre y las células del trofoblasto se fusionan y la placenta se denomina **sinepiteliocorial.**
- **Endoteliocorial**: en este tipo de placenta, típica de los carnívoros y de los elefantes, hay pérdida del epitelio materno y adelgazamiento del tejido conectivo materno, de manera que el **corion** contacta con el **endotelio** de los vasos uterinos.
- **Hemocorial**: es el tipo de placenta en la que el trofoblasto del corion es bañado directamente por la sangre materna (hemo=sangre). Este tipo de placenta se observa en la mayoría de los primates, roedores, lagomorfos (conejos y liebres), entre otros mamíferos.

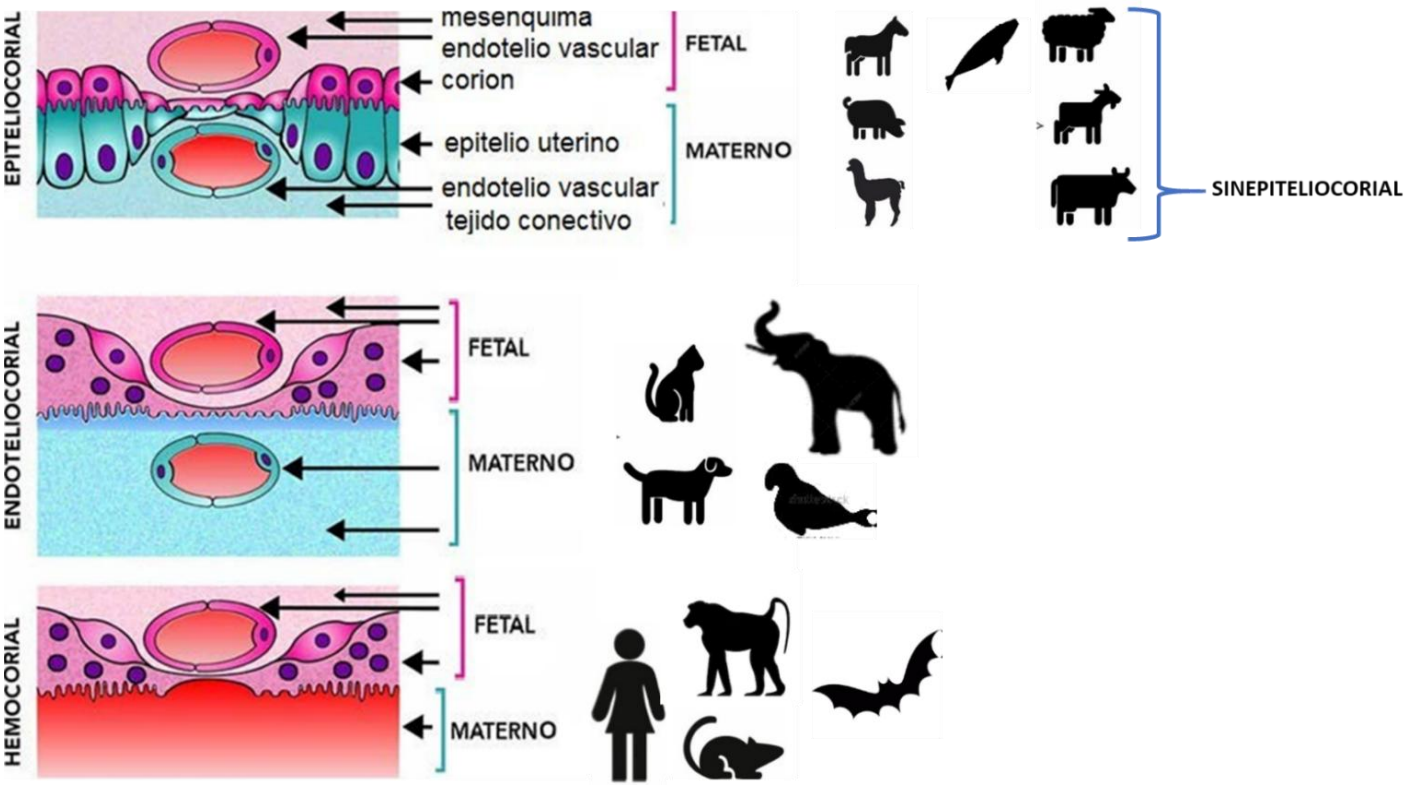


Figura 37. Tipos de placenta según la constitución de la barrera placentaria. En el caso de los rumiantes al principio es epiteliocorial y luego pasa a ser sinepiteliocorial.

Según la **distribución de las vellosidades** en el saco fetal pueden ser **placentas difusas** o circunscribirse a ciertas zonas y estar ausentes en otras (**placentas circunscriptas**).

En las placentas circunscriptas, en los rumiantes domésticos y silvestres, se pueden formar grupos de vellosidades, llamados *cotiledones*, que se interdigitan con áreas especializadas del útero llamadas *carúnculas* y, en conjunto (cotiledones + carúnculas) forman los denominados **placentomas** (placentas cotiledonarias o placentomales). Otro tipo de placentas circunscriptas lo constituyen las **placentas zonales** (anulares, en cinturón) características de los carnívoros. Todas estas placentas se desarrollan en especies con implantación central. En cambio, los primates y roedores, que tienen implantación intersticial, desarrollan placentas con forma de disco o torta, llamadas **discoideas** (fig. 38).

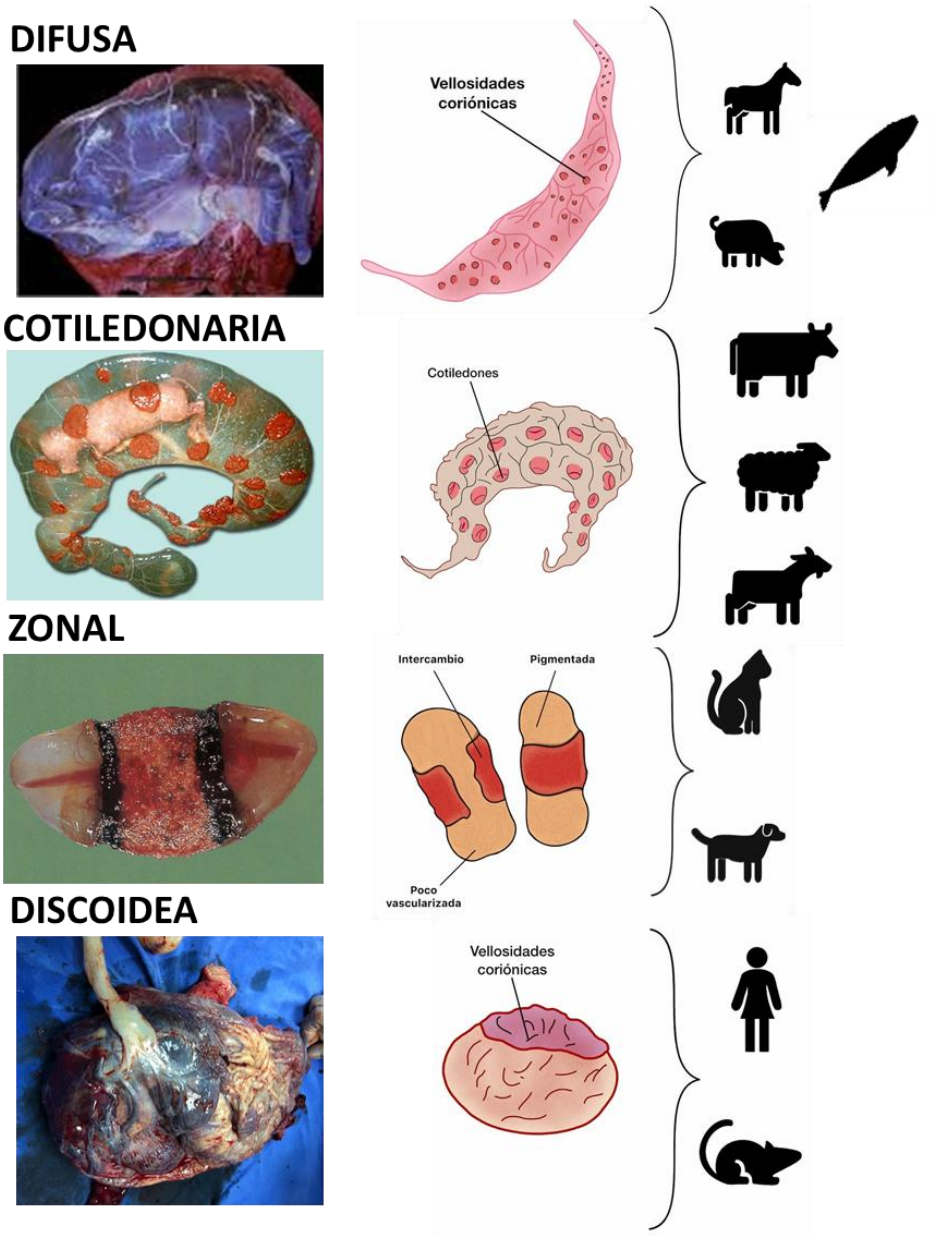


Figura 38. Tipos de placenta según la distribución de las vellosidades coriales en el saco fetal. Imágenes descargadas de: https://reproduccionanimalesdomesticos.fmvz.unam.mx/libro/capitulo8/placentacion.html

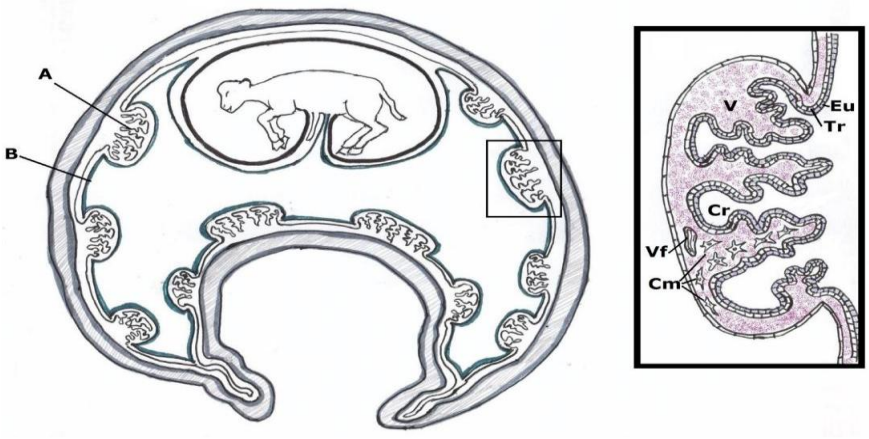
La **clasificación obstétrica** se basa en la pérdida de tejidos maternos en el parto. En las placentas difusas el endometrio permanece prácticamente intacto durante la placentación; por lo tanto, cuando se desprende la placenta no hay hemorragias ni eliminación de tejidos uterinos. Este tipo de placentas se denomina **adecidua**. Se trata de placentas evolutivamente más modernas, como las de los porcinos, los equinos y los cetáceos. Estas especies en general paren crías muy desarrolladas, que se llaman precociales, pueden moverse en forma independiente, correr o nadar desde los primeros minutos de vida extrauterina. Por ejemplo, para los herbívoros que no poseen madrigueras y que deben desplazarse para alimentarse, los padres no pueden dejar su cría sola expuesta a los depredadores mientras buscan los grandes volúmenes de alimentos que requieren. Estas placentas presentan una barrera placentaria completa, lo que parece facilitar una gestación larga con desarrollo de crías que pueden valerse por sí mismas.

En el caso de los rumiantes, con **placentas cotiledonarias**, no se produce sangrado, pero sí se

pierden las carúnculas uterinas varios días después del parto, por lo que se la considera una placenta **semidecidua**. En las placentas endoteliocoriales (medianamente invasivas) de los carnívoros hay pérdida de tejidos maternos que son eliminados junto a los anexos embrionarios, este tipo de placentas se denomina **deciduas**, al igual que las de los primates y roedores (hemocoriales) que originan partos muy sangrantes. Además de utilizarse para calificar a un tipo de placenta, el término **decidua** corresponde al endometrio modificado por el contacto con el embrión. En las placentas deciduas ciertas células uterinas llamadas estromales se diferencian, crecen, almacenan glucógeno y lípidos e intervienen en la regulación inmune del útero gestante. El proceso de formación de la decidua se denomina *reacción decidual* y es particularmente manifiesto en la placenta humana y en la de los roedores, aunque también se describe en carnívoros, en especial en la gata.

Dada la variación morfológica placentaria entre las especies, se tomará a la placenta de los rumiantes como modelo de interfase materno-fetal para profundizar su descripción. Como se mencionó anteriormente, la característica más saliente de esta placenta, observable macroscópicamente, es que se circunscribe a ciertas regiones denominadas **placentomas**. Los placentomas están formados por grupos de vellosidades coriónicas denominados **cotiledones** que se relacionan con zonas aglandulares del útero llamadas **carúnculas** (fig. 39 y 40). Algunas especies son oligocotiledonarias (ciervos) y otras policotiledonarias (bovinos, ovinos, caprinos). Las vellosidades del cotiledón se interdigitan con la carúncula penetrando en sus criptas. Las carúnculas son áreas del útero preformadas (existen aunque la hembra no esté preñada). La forma de los cotiledones y las carúnculas varía entre especies.

Si bien según la clasificación tradicional se la llama placenta “cotiledonaria” la denominación “placentomal” es más apropiada, ya que el cotiledón es, en realidad, solo una parte de la unidad materno-fetal. En las zonas de unión materno-fetales el trofoblasto de los bovinos está constituido por una población de células mononucleares (80-85%) y otra de células binucleadas (también conocidas como diplocariocitos), son secretoras de hormonas como lactógenos placentarios y glicoproteínas asociadas a la preñez. Muchas células binucleadas se fusionan con células del endometrio de manera que forman placas sincitiales híbridas: en estas regiones la interfase materno-fetal es **sinepiteliocorial.** En grandes áreas de la placenta esta fusión no ocurre y la interfase materno-fetal es **epiteliocorial**.



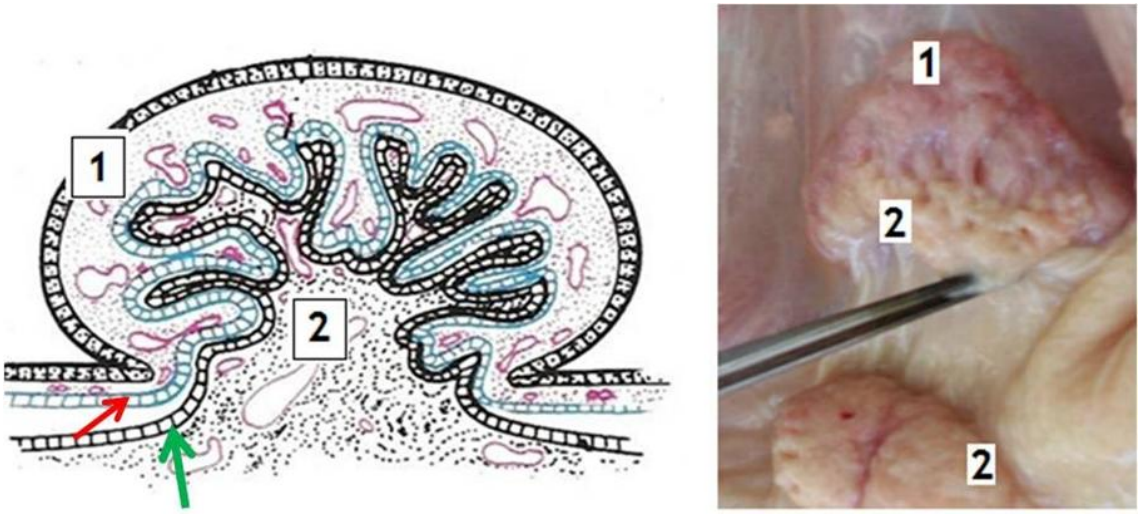


Figura 39. Página anterior: esquema del saco fetal bovino. **A**. Placentoma formado por el cotiledón fetal y la carúncula materna. **B**. Área intercotiledonaria de corion liso. Recuadro de la derecha: placentoma ampliado. Cm: células mesenquimáticas; Cr: cripta materna; Eu: epitelio uterino; Tr: epitelio fetal (trofoblasto); V: vellosidad corial; Vf: vaso sanguíneo fetal proveniente del alantoides. **Esta página:** a la izquierda esquema y a la derecha fotografía del placentoma. 1: cotiledón fetal. 2: carúncula materna. La flecha angosta, roja, señala el trofoblasto. La flecha verde, ancha, señala el epitelio uterino.

Tabla. Particularidades de las placentas de algunas especies de interés veterinario

Ejemplos	*Clasificación anatómica*	*Clasificación histológica*	*Clasificación obstétrica*	*Otras características de la placenta o el saco fetal*
Equinos	**Difusa**	**Epiteliocorial**	**Adecidua**	**-Vellosidades coriónicas agrupadas en microcotiledones** **-Aréolas, copas endometriales, hipomanes**
Porcinos	**Difusa**	**Epiteliocorial**	**Adecidua**	**-Apéndices necróticos (extremos del saco carentes de vellosidades e irrigación sanguínea)** **-No hay anastomosis vasculares entre sacos vecinos** **-Areolas**
Rumiantes	**Cotiledonaria o placentomal**	**-Epiteliocorial (algunas regiones)** **-Sinepiteliocorial (otras)**	**Semidecidua**	**-Interfase materno-fetal: placentoma** **-Areolas (interplacentomales), regiones hematófagas, placas amnióticas** **-Bovinos: anastomosis vasculares entre sacos fetales contiguos (en gestación de mellizos)**
Caninos/ felinos	**Zonal (en cinturón)**	**Endoteliocorial**	**Decidua**	**-Interfase materno-fetal laberíntica/laminar** **-Regiones hematófagas marginales/centrales**

3. Histofisiología placentaria

Como se mencionó previamente, a través de este órgano se establecen distintos intercambios. El **intercambio gaseoso** (O_2, CO_2) es primordial, pero también resultan indispensables la **absorción de nutrientes y excreción de desechos** por parte del feto. Moléculas como, por ejemplo, O_2, agua, glucosa,

aminoácidos, ácidos grasos libres, vitaminas, anticuerpos y hormonas, e iones como el calcio y el hierro, atraviesan la barrera en sentido madre-feto en mayor o menor magnitud, lo que depende del tipo de placenta de la especie. Otras, como los desechos del metabolismo (CO_2, urea, agua) y hormonas fetales, lo hacen en sentido feto-madre.

El transporte de gases a través de la barrera placentaria es menos eficaz que en la barrera aire-sangre del pulmón, esto determina un menor pasaje de O_2, que se compensa por la mayor concentración de hemoglobina en la sangre fetal y por la mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el O_2.

La **glucosa** es transportada continuamente hacia el feto mediante difusión facilitada, ya que la glucemia del feto es menor que la materna. El **hierro** es transportado de manera unidireccional por diversos mecanismos desde la sangre materna hacia el feto, quien tiene elevados requerimientos de este ión para la formación de sus glóbulos rojos, para la síntesis de proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial, etc. El **calcio**, necesario para la formación de los huesos fetales, y el magnesio, pasan al feto por transporte activo.

Además de tener funciones respiratorias, digestivas, inmunológicas y excretoras, las placentas de algunas especies son órganos endocrinos (secretores de hormonas). Algunas hormonas son necesarias para mantener la preñez, otras para desencadenar el parto, preparar la lactancia o posibilitar el crecimiento y desarrollo fetal. Es habitual que durante la preñez sea alta la concentración de progesterona, que en algunas especies es predominantemente ovárica durante toda la preñez y en otras es producida inicialmente por el ovario y luego por la placenta. Hacia el final de la preñez, descienden los niveles de progesterona y se incrementan los de estrógenos, hormonas que intervendrían en el desencadenamiento del parto.

Con respecto a los procesos relacionados con la **inmunidad** en la placenta hay que distinguir dos aspectos distintos cuyo estudio es relevante: el transporte de anticuerpos de la madre al feto y el estatus inmunológico de la madre que posibilita que el embrión no sea rechazado como un elemento extraño. Los **anticuerpos**, moléculas de defensa del organismo, son grandes proteínas denominadas inmunoglobulinas que se pueden transportar, en algunas especies, mediados por vesículas. Existe transporte de anticuerpos a través de las placentas con barreras más delgadas (propias de primates y roedores), en las que la sangre de la madre baña el trofoblasto y hay evidencias de transporte de anticuerpos también a través de las placentas endoteliocoriales presentes en perros, gatos, elefantes, entre otros. Las especies en las que no ocurre pasaje de anticuerpos por la placenta dependen de la ingestión de *calostro* para su subsistencia pos parto. El calostro es la primera secreción de la glándula mamaria, es rico en proteínas, especialmente en anticuerpos. Los potrillos, terneros, corderos, cervatillos, entre otros, necesitan ingerir calostro para poder sobrevivir.

La mitad del genoma de la cría es extraño para la madre, es ajeno, ya que corresponde a los genes del padre. Sin embargo, en gestaciones normales, la madre no lo rechaza. Aun portando genes extraños, el feto pasa varios meses desafiando al sistema inmune de la madre y es tolerado por él. Desde el punto de vista inmunológico, la cría es un tipo de injerto que no se rechaza, sino que genera **tolerancia inmunológica**. Un modelo de explicación simplificado, pero aún vigente, postula que durante la implantación es necesario que en el útero ocurran varios procesos similares a los de una inflamación, mediados por ciertas células y sustancias por ellas producidas, denominadas citoquinas. Posteriormente, y a lo largo de la mayor parte de la preñez, predomina un grupo de citoquinas diferente, no inflamatoria. Al final de la

gestación, con la proximidad del parto, es momento de eliminar al feto y la placenta: la respuesta en esta última etapa es nuevamente inflamatoria. Además de los cambios en la respuesta defensiva del útero durante la preñez, las células fetales de la placenta desarrollan mecanismos especiales para enmascararse y escapar de la destrucción inmunológica. Las moléculas que se exponen se denominan MHC-1 (complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I). Las células del saco fetal que contactan con el útero materno tienen MHC-1 especiales, llamados no clásicos, que generan una respuesta inmune menor o nula, o simplemente carecen de ellos. Así, las células uterinas están en contacto con las del feto y, sin embargo, no pueden reconocer que son extrañas.

En resumen, se considera que la placenta desempeña, para el feto, varias funciones que sus propios órganos llevarán adelante en la vida postnatal. Por este motivo, puede suceder que un feto con graves anomalías de desarrollo, como la falta de ambos riñones, sobreviva durante su gestación, pero muera al nacer. Hay que resaltar que las moléculas que atraviesan la barrera placentaria no lo hacen porque son beneficiosas, sino porque tienen ciertas propiedades físicas y químicas que se lo permiten. Así, ciertos medicamentos o drogas en general administrados a la madre, algunos virus, bacterias, entre otros agentes nocivos, también pueden atravesar la placenta, aunque sean perjudiciales para el embrión.

Bibliografía consultada

Barbeito C, Andrés Laube PF. (2025) Desarrollo Prenatal Humano. En: Quintero, F; Barbeito C; Plischuk M. *Ontogenia humana perspectivas evolutivas y patrones de crecimiento.* EDULP, en prensa.

Barbeito C.G.; Diessler M.E. (Ed.) (2022) *Introducción a la Histología Veterinaria*. La Plata EDULP. http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11179.

Barbeito C, Woudwyk M. (2025) Introducción a la Biología del Desarrollo. En: Quintero, F; Barbeito C; Plischuk M. *Ontogenia humana perspectivas evolutivas y patrones de crecimiento.* EDULP, en prensa.

Carlson, B.M. (2014) *Embriología humana y biología del desarrollo*. Quinta edición. Madrid. Editorial Elsevier.

Campero, C.M., et al (2017). *Abortos y otras perdidas reproductivas en bovinos, diagnóstico y control.* Editorial Hermisferio Sur SA 1ª. Edición.

Climent S, Sarasa M, Domínguez L, Muniesa P, Terrado J. *Manual de Anatomía y Embriología de los Animales Domésticos.* Ed. Acribia S.A. Zaragoza. 1998.

Gilbert, S.F. (2005) *Biología del Desarrollo*. Séptima edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.

Gilbert, S.F., Baressi, M.J.F. (2015) *Development Biology*. Decimoprimera edición. Massachusetts EEUU. Sinauer Asociates,Inc.

González, N.V. (2017) *Introducción a la Biología del Desarrollo*. En: Barbeito C.G., *et al.* Temas de Embriología y Biología del Desarrollo Animal. La Plata: edición de los autores.

Schwarze E. (1970) *Compendio de Anatomía Veterinaria*. Cap: Placentación. Pp 108-149. Zaragoza. Acribia.

Slack, J.M.W. (2021) *Essential Developmental Biology.* Cuarta edición. Nueva Yersey Wiley Blackwell.

Wolpert, L; Jessell, T.; Lawrence, P.; Meyerowitz, E.; Robertson, E.; Smith J. (2010) *Principios del Desarrollo*. Tercera edición. Editorial. Buenos Aires Médica Panamericana.

Zuccolilli G, et al. (2020). *Embriología sistemática: Desarrollo temprano de los sistemas y los aparatos de los mamíferos domésticos.* Primera edición EDULP. ISBN 978-950-34-1923-6. https://libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/view/1541/1523/4956-1